

Darstellung
von malariewirksamen 6-(ω -Amino-alkylamino)-
5,8-dimethoxy-chinaldinen mit verschieden
langer Alkylkette

von
Leopold Schrimpl
aus
Landskron



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0072

Darstellung
von malariawirksamen 6-(ω -Amino-alkylamino)-
5,8-dimethoxy-chinaldinen mit verschiedenen
langer Alkylkette

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Leopold Schrimpl
aus
Landskron

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 1968

Dekan: Universitätsprofessor Dr. W. H a u p t

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom August 1964 bis Dezember 1967 im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil

1	Versuchsmodelle für malariewirksame Verbindungen ...	3
2	Einfluß der Seitenkette auf die Wirksamkeit bei Plasmochin und Resochin	
2.1	Einfluß der Seitenkette beim Plasmochin	6
2.1.1	ω -Diäthylamino-Gruppe mit verschieden langer, unverzweigter Seitenkette	6
2.1.2	Einfluß der ω -Dimethylamino-, ω -Methylamino- und ω -Äthylamino-Gruppe	6
2.1.3	Einfluß der ω -Amino-Gruppe	7
2.1.4	Einfluß der wurzelnahen Methyl-Verzweigung	7
2.1.5	Andere basische Gruppen an Stelle von prim., sek. oder tert. Amino-Gruppen in der Seitenkette	7
2.2	Einfluß der Seitenkette beim Resochin	8
2.2.1	Einfluß der ω -Diäthylamino-Gruppe mit verschieden langer, unverzweigter Seitenkette	8
2.2.2	Einfluß der ω -Dimethylamino-, ω -Methylamino- und ω -Äthylamino-Gruppe	8
2.2.3	Einfluß der ω -Amino-Gruppe	8
2.2.4	Einfluß der wurzelnahen Methyl-Verzweigung	8
2.3	Hypothese über die Wirkungsweise von Atebrin und Resochin	
2.3.1	Hypothese über die Wirkungsweise von Atebrin	11

2.3.2	Hypothese über die Wirkungsweise von Resochin	12
2.4	Malariawirksamkeit von bekannten, basisch alkylierten 6-Amino-chinolin-Verbindungen	12
2.4.1	Geometrische Prognose für die 6-Amino-chinolin-Reihe	14
3	Darstellung der Ausgangsmaterialien	
3.1	Darstellung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin:	
3.1.1	Darstellung von 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin ..	18
3.1.2	Hydrierung von 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin ...	18
3.2	Umsetzungen von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin:	
3.2.1	Sandmeyer-Reaktion mit 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin:	
3.2.1.1	Darstellung von 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin ...	18
3.2.1.2	Darstellung von 6-Cyano-5,8-dimethoxy-chinaldin ..	18
3.2.2	Umsetzungen von 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin:	
3.2.2.1	mit N,N-Diäthyl-äthylen-diamin	18
3.2.2.2	mit 1,6-Diamino-hexan	18
3.2.2.3	mit 4-Amino-1-diäthylamino-4-methyl-butan	20
3.3	Alkylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin:	
3.3.1	mit 4-Brom-1-diäthylamino-4-methyl-butan	20
3.3.2	mit 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan	20
3.3.3	mit dem Addukt aus 3-Diäthylamino-acrolein und Dimethylsulfat zur Schiff'schen Base	20
3.3.3.1	Reduktion der Schiff'schen Base	20
3.3.4	mit 1,4-Dibrom-butan	20
3.3.5	mit N,N'-Bis-[2-chlor-äthyl]-piperazin	20
3.4	Acylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit Bernsteinsäureanhydrid	22

4	Darstellung von 6-(ω '-Amino-alkylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldinen mit verschieden langer Alkylkette	
4.1	Darstellung von N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimiden	24
4.2	Umsetzung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimiden	26
4.3	Hydrazinspaltung von 6-(ω '-Phthalimido-alkylamino)-5,8-dimethoxy-chinolinen und Herstellung kristalliner Salze	26
5	Diskussion bekannter Methoden zur Herstellung basisch alkylierter Aminochinoline	28

Experimenteller Teil

3 Darstellung der Ausgangsmaterialien

3.1 Darstellung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin

1,4-Dimethoxy-benzol (II)	34
2-Nitro-1,4-dimethoxy-benzol (III)	34
2-Amino-1,4-dimethoxy-benzol (IV)	35
5-Nitro-2-acetamino-1,4-dimethoxy-benzol (VI)	36
6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin (IX)	36
6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X)	38
a) Durch katalyt. Reduktion mit Raney-Nickel und Hydrazin	38
b) Durch Reduktion mit Eisen	40
c) Durch katalyt. Hydrierung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ und Wasserstoff	41

3.2 Umsetzungen von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin

6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin (XI)	42
5,8-Dimethoxy-6-cyano-chinaldin (XII)	44
a) Durch Sandmeyer-Reaktion aus X	44
b) Durch Austausch aus XI	46

3.3 Alkylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X)

6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-5,8- dimethoxy-chinaldin (XV) aus X	48
Umsetzung von XI mit 4-Amino-1-diäthylamino-4-methylbutan	50
6-(2'-Diäthylamino-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XIV)	50
Aus X und 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan	50
Dihydrat von XIV	51
Monohydrochlorid von XIV	52
1,5-Naphthalin-disulfonsaures Salz von XIV	53
XIV aus XI und N,N-Diäthyl-äthylendiamin	53
3-Diäthylamino-acrolein	54
Addukt aus 3-Diäthylamino-acrolein und Dimethylsulfat (XVI)	55
6-[3-Diäthylamino-propen-(2)-yliden-(1)] -amino-5,8-dimethoxy-chinaldin-methosulfat (XVII)	55
6-[3-Diäthylamino-propen-(2)-yliden-(1)] -amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (XVIII)	56
6-(3'-Diäthylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XIX)	57

1,5-Naphthalin-disulfonsaures Salz von XIX	61
6-(Pyrrolidino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXI)	62
Umsetzung von X mit N,N'-Bis-[2-chlor-äthyl]-piperazin	64
Hydrochlorid der Substanz	68
3.4 <u>Acylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin</u>	
Bernsteinsäure-mono-[5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(6)-amid] (XXV)	70
Bernsteinsäure-methylester-mono-[5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(6)-amid] (XXVI)	71
4 <u>Darstellung von 6-(ω'-Amino-alkylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldinen</u>	
4.1 <u>N-[ω-Brom-alkyl]-phthalimide</u>	
Phthalimid-Kalium	72
N-[2-Brom-äthyl]-phthalimid (XXVIIa)	72
N-[3-Brom-propyl]-phthalimid (XXVIIb)	73
N-[4-Brom-butyl]-phthalimid (XXVIIc)	74
N-[5-Brom-pentyl]-phthalimid (XXVIIId)	75
N-[6-Brom-hexyl]-phthalimid (XXVIIe)	76
N-[7-Brom-heptyl]-phthalimid (XXVIIIf)	77
N-[8-Brom-octyl]-phthalimid (XXVIIg)	78
N-[9-Brom-nonyl]-phthalimid (XXVIIh)	79
N-[10-Brom-decyl]-phthalimid (XXVIIi)	80
1,4-Dibrom-1-methyl-butan	82
N-[4-Brom-4-methyl-butyl]-phthalimid (XXX)	82

4.2 Umsetzung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit

N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimiden

6-(2'-Phthalimido-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIa)	84
6-(3'-Phthalimido-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIb)	85
6-(4'-Phthalimido-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIc)	86
6-(5'-Phthalimido-pentylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIId)	88
6-(6'-Phthalimido-hexylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIe)	89
6-(7'-Phthalimido-heptylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIf)	90
6-(8'-Phthalimido-octylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIg)	92
6-(9'-Phthalimido-nonylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIh)	94
6-(10'-Phthalimido-decylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIi)	96
6-(4'-Phthalimido-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy- chinaldin (XXXI)	97

4.3 Hydrazinspaltung von 6-(ω)-Phthalimido-alkylamino)-5,8- dimethoxy-chinaldinen und Herstellung kristalliner Salze

6-(2'-Amino-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXa)	100
--	-----

Monohydrochlorid von XXIXa	100
6-(3'-Amino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXb)	103
Monohydrochlorid von XXIXb	103
6-(4'-Amino-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXc)	105
Dihydrochlorid von XXIXc	105
Monohydrochlorid von XXIXc	106
Salz aus XXIXc und 2,2'-Dihydroxy-1,1'-dinaphthyl- methan-dicarbonsäure-(3,3')	107
6-(5'-Amino-pentylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXd)	109
Monohydrochlorid von XXIXd	109
6-(6'-Amino-hexylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXe)	111
Monohydrochlorid von XXIXe	111
XXIXe aus XI und 1,6-Diamino-hexan	113
6-(7'-Amino-heptylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXf)	113
Monohydrochlorid von XXIXf	115
6-(8'-Amino-octylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXg)	116
Monohydrochlorid von XXIXg	117
6-(9'-Amino-nonylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXh)	118
Monohydrochlorid von XXIXh	119
6-(10'-Amino-decylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXi)	121

Monohydrochlorid von XXIXi	122
6-(4'-Amino-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinal- din (XXXII)	123
Monohydrochlorid von XXXII	125
Literaturverzeichnis	126
Lebenslauf	134

Zusammenfassung

Die homologe Reihe der 6-(ω '-Amino-alkylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldine mit den Alkylketten, $-(CH_2)_n-$, $n = 2-10$, Äthylen bis Dekamethylen, wurde durch Hydrazinspaltung des Umsetzungsproduktes von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit N-(ω '-Brom-alkyl)-phthalimiden dargestellt. Die Hydrazinspaltung des Umsetzungsproduktes von N-(4'-Brom-4'-methyl-butyl)-phthalimid mit 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin lieferte 6-(4'-Amino-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin.

Die Alkylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit 1,4-Dibrom-butan ergab 6-(Pyrrolidino)-5,8-dimethoxy-chinaldin, eine Alkylierung mit N,N'-Bis-(2'-chlor-äthyl)-piperazin ließ sich bewerkstelligen, die Alkylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan ergab 6-(2'-Diäthylamino-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin, welches auch aus 2-Amino-1-diäthylaminoäthan und 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin zugänglich war. Letzteres ließ sich auch mit 1,6-Diamino-hexan zum 6-(6'-Amino-hexylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin umsetzen, während die analoge Alkylierung des sekundären 4-Amino-1-diäthylamino-4-methyl-butan mißlang.

Als besonders gut zugänglich erwies sich 6-(3'-Diäthyl-amino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin, welches durch

katalytische Hydrierung der Schiff'schen Base entstand, die aus dem Addukt von 3-Diäthylamino-acrolein mit Dimethylsulfat einerseits und 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin andererseits nahezu quantitativ sich bildete.

THEORETISCHER TEIL

Die spezifisch menschenpathogenen Malariaplasmodien (*Plasmodium faciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* und *P. ovale*) sind nicht auf Versuchstiere übertragbar ¹⁾. Bei der Suche von chemotherapeutisch gegen menschenpathogene Plasmodien wirksamen Arzneimitteln ist man deshalb auf tierspezifische Plasmodien angewiesen, etwa auf die Verwendung der Vogel-malaria als Modell ²⁾. R o e h l ³⁾ entwickelte 1926 am Kanarienvogel ein Prüfverfahren mit *P. relictum* oder mit *P. cathemerium* und K i k u t h ⁴⁾ entwickelte ein solches in der Zeit von 1931 bis 1935 am Reisfink. Die alliierten englischen und amerikanischen Forschungsgruppen benützten während der Zeit des Zweiten Weltkrieges die Infektion von jungen Hühnern mit *P. gallinaceum* oder auch die mit *P. lophurae*, welches für Enten ebenfalls infektiös ist. Erst im Jahre 1948 wurde *P. berghei* in einer Baumratte (*Thamnomys surdaster*) entdeckt ⁵⁾, welches sich im Laboratorium auf kleine Säugetiere wie Mäuse, Ratten, Hamster übertragen läßt. Affenmalaria gibt ein sehr gutes Modell, welches für die Prüfung zahlreicher neuer Verbindungen jedoch zu aufwendig ist, und welches der endgültigen Prüfung an Freiwilligen in Strafanstalten unmittelbar vorgeschaltet wird. Bei den Versuchen sind die Substanzen im allgemeinen peroral appliziert worden.

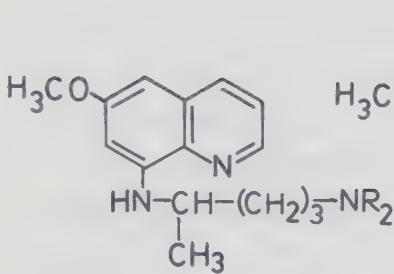
Anfangs wurde die Wirksamkeit einer Substanz mit dem Therapeutischen Index, T.I., ausgedrückt als das Verhältnis der maximal verträglichen Dosis zur kleinsten wirksamen Dosis. Da der T.I. nur am gleichen Modell und für die gleiche Applikationsart vergleichbar ist, war mit Vermehrung der Modelle die Einführung von Chinin als Vergleichssubstanz zweckmäßiger. Der Chininindex, Q, gibt das Verhältnis der kleinsten wirksamen Dosis Chinin zur kleinsten wirksamen Dosis der Substanz an.

Ausgehend von der Beobachtung von P. E h r l i c h ⁶⁾, daß ein Fall von menschlicher Malaria durch Methylenblau günstig beeinflusst wurde, haben S c h u l e m a n n , S c h ö n h ö f e r und W i n g l e r ⁷⁾ zusammen mit R o e h l als erstes synthetisches Malariamittel das Plasmochin, ein Derivat des 8-Amino-chinolins entwickelt, welches im Zyklus der menschenpathogenen Plasmodien gegen die exo-erythrocytären Gewebsformen und die Gametocyten wirksam ist, aber nicht die asexuellen erythrocytären Blutformen beeinflusst. Gegen diese erythrocytären Blutformen ist Atebrin ausgezeichnet wirksam.

Gegen Ende des Zweiten Weltkrieges wurde das Resochin eingeführt, ein Derivat des 4-Amino-chinolins, welches im Zyklus der menschenpathogenen Plasmodien wie Atebrin das Stadium der Blutschizonten beeinflusst.

Am Plasmochin und am Resochin sind zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirksamkeit durchgeführt und veröffentlicht worden, von welchen hier nur diejenigen betrachtet werden sollen, welche den Einfluß der

basischen Seitenkette zeigen.

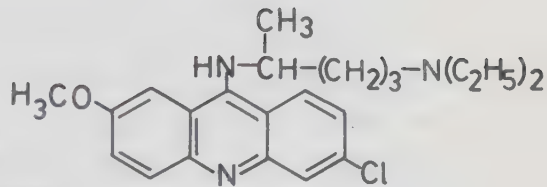


$R_2 = (C_2H_5)_2$: Plasmochin
(Pamaquin,

8-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-6-methoxy-chinolin

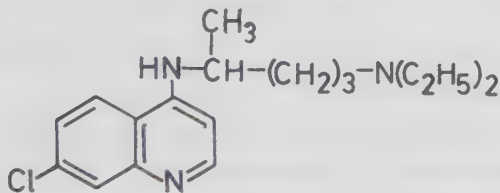
$R_2 = H_2$: Primaquine

8-(4'-Amino-1'-methyl-butyl-amino)-6-methoxy-chinolin



Atebrin
(Mepacrine)

3-Chlor-9-(4'-diäthyl-amino-1'-methyl-butyl-amino)-7-methoxy-acridin



Resochin
(Chloroquine)

7-Chlor-4-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-chinolin

2.1 EINFLUSS DER SEITENKETTE IM PLASMOCHIN

Den Einfluß verschieden langer unverzweigter Ketten mit endständiger Diäthylamino-Gruppe stellte M a g i d - s o n ⁸⁾ an *P. relictum* im Zeisig fest, wobei der Therapeutische Index, T.I., bei Ketten mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen größer war als bei geradzahligen und der höchste T.I. bei der Seitenkettenlänge 9C gefunden wurde. Bei F. Y. W i s e l o g l e ⁹⁾ ist zu entnehmen, daß der Chininindex, Q, bei *P. gallinaceum* (Test B-4) für Verbindungen mit Alkylketten mit 5C oder 6C am größten ist (Tabelle 1). Bei *P. lophurae* (Test D-1) und *P. cathe- mereum* (Test S-1) liegt das Wirkungsmaximum bei 6C. An *P. gallinaceum* in jungen Hühnern zeigt die Verbindung mit 6C den größten T.I. ¹⁰⁾.

Wird die endständige Diäthylamino-Gruppe gegen die Dimethylamino-Gruppe in der Verbindung mit 6C in der Seitenkette ausgetauscht, dann sind im Test S-1 und im Test B-4 die beiden Substanzen gleich wirksam, während im Test D-1 die Verbindung mit der Diäthylamino-Gruppe dreimal wirksamer ist ⁹⁾.

Bei Verbindungen mit einer endständigen Äthylamino-Gruppe zeigt die Seitenkette mit 2C im Test B-4 die beste Wirkung, während die Seitenkette mit 6C im Test D-1 am günstigsten abschneidet ⁹⁾.

Die Verbindungen mit endständiger Methylamino-Gruppe und endständiger Äthylamino-Gruppe an einer Seitenkette

mit 6C sind im Test B-4 gleich wirksam und im Test D-1 ist die Äthylamino-Verbindung achtmal wirksamer ⁹⁾.

Bei Verbindungen mit endständiger, freier Amino-Gruppe in der Seitenkette liegt das Wirkungsmaximum im Test S-1 und im Test B-4 bei der 3C-Seitenkette, im Test D-1 bei der 4C-Kette ⁹⁾ und bei *P. gallinaceum* an jungen Hühnern bei der Seitenkette mit 4C und 6C ¹⁰⁾.

Bei verzweigten Seitenketten mit endständiger Diäthylamino-Gruppe ist die Verbindung mit der 1-Methyl-butyl-Kette im Test Q-4 und im Test D-1 fünfmal wirksamer als die Verbindung mit der 1-Methyl-äthyl-Kette ⁹⁾.

Wurde die endständige primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe der Seitenkette durch die Amidino-Gruppe ersetzt, so waren die Substanzen mit der Kettenlänge 3C, 5C, 6C und 10C bei *P. lophurae* an der Ente nahezu unwirksam ⁹⁾. Mit der endständigen Guanidino-Gruppe waren Verbindungen der Ketten 2C, 3C und 4C bei *P. gallinaceum* am Hühnchen unwirksam und bei *P. cynomolgi* am Rhesusaffen konnte die Verbindung mit der 5C-Seitenkette einen Rückfall nicht verhindern. Am Menschen konnte diese letztgenannte Verbindung weder allein noch zusammen mit Chinin einen Rückfall bei Malaria mit *P. vivax* durch den Chesson-Stamm verhindern ¹¹⁾.

2.2 EINFLUSS DER SEITENKETTE IM RESOCHIN

Mit endständiger Diäthylamino-Gruppe und unverzweigter Seitenkette sind die Verbindungen mit 3C- und 4C-Seitenketten in den Testen S-1, D-2, Q-8 und D-1 nahezu gleich wirksam.

Die Seitenkette mit endständiger Dimethylamino-Gruppe und 4C ist im Test D-1 und im Test Q-4 gleich wirksam wie die gleichlange Kette mit endständiger Diäthylamino-Gruppe ⁹⁾.

Bei Verbindungen mit endständiger Methylamino- und endständiger Äthylamino-Gruppe und 3C ist die Seitenkette mit endständiger Äthylamino-Gruppe im Test D-1 etwas wirksamer ⁹⁾.

Bei Verbindungen mit endständiger, freier Amino-Gruppe und Ketten mit 2C und 3C zeigen sich in den Testen B-4 und D-1 fast keine Unterschiede.

Bei verzweigten Seitenketten mit endständiger Diäthylamino-Gruppe liegt das Wirkungsmaximum im Test Q-4 und im Test D-1 bei der 1-Methyl-butyl-Kette ⁹⁾.

Von der Fa. R h ô n e - P o u l e n c ¹²⁾ sind Verbindungen hergestellt worden, bei welchen zwei flankierende Moleküle 7-Chlor-4-amino-chinolin über eine Brücke von 1,4-Bis-(alkyl)-piperazin verknüpft wurden. Diese Verbindungen ließen sich aus 4,7-Dichlor-chinolin und N,N'-Bis-(ω'-amino-alkyl)-piperazin darstellen.

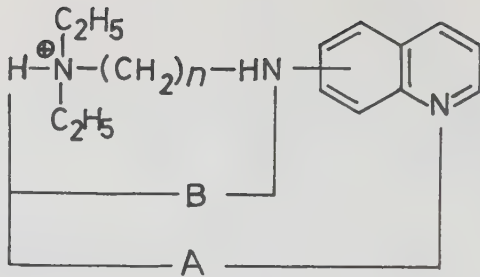
Wirksamkeiten an verschiedenen Modellen (nach F.Y. Wiselogle).

8-Aminochinoline mit unverzweigter Seitenkette										4-Aminochinoline mit unverzweigter Seitenkette									
R = NH ₂					R = N(C ₂ H ₅) ₂					R = NH ₂					R = N(C ₂ H ₅) ₂				
Test:		B-4	D-1	S-1	C	B-4	D-1	S-1	C	M	B-4	D-1	C	D-1	S-1	D-2	Q-4	Q-8	Q
nC	Q	Q	Q	T		Q	Q	Q	T	T	Q	Q	T	Q	Q	Q	Q	Q	T
20	30	3				10	40		2	6	2	2	18	3	3	6	10	15	
30	60	3	30	27	30	30	30	20	3	26	1	2			8	30	30	30	75
40		10	20	40						9				15	6	30	15	30	
50	4	1	2			30	30			26									
60	20	6	8	40	30	30	100	40	30	13				3					
70								14	33		Resochin			15	15	60	15	30	51
80		3																	
90								8	2	40									
100	06	1	2			06	6												
Plasmochin					15	60	60	9											
Primaquine						D-1	Q-4	C											
						Q	Q	T											
						10	80	30											

D-1: P. lophurae/Ente
D-2: P. cathemereum/Ente
B-4: P. gallinaceum/Hühnchen
S-1: P. cathemereum/Kanarienvogel
Q-4: P. gallinaceum/Hühnchen
Q-8: P. lophurae/Hühnchen
C: P. gallinaceum/Hühnchen 10)
M: P. relictum/Zeisig 8)
Q: Chininindex
T: Chemotherapeutischer Index

D-1: P. lophurae/Ente
D-2: P. cathemereum/Ente
B-4: P. gallinaceum/Hühnchen
S-1: P. cathemereum/Kanarienvogel
Q-4: P. gallinaceum/Hühnchen
Q-8: P. lophurae/Hühnchen
C: P. gallinaceum/Hühnchen 10)
M: P. relictum/Zeisig 8)
Q: Chininindex
T: Chemotherapeutischer Index

Tabelle 2



Abstände in Å von basisch alkylierten Aminochinolinen:

4-Amino-chinoline					6-Amino-ch.		8-Amino-ch.	
n	Amax.	Amin.	Bmax.	Bmin.	Amax.	Amin.	Amax.	Amin.
2	9,3	1,6	5,4	1,6	10,4	3,2	8,0	0
3	10,2	0	6,0	0	11,6	1,4	9,4	0
4	11,5	0	7,9	0	13,1	0	10,8	0
5	12,8	0	9,2	0	14,0	0	12,0	0
6	14,2	0	10,2	0	15,2	0	13,1	0
7	15,4	0	11,8	0	16,6	0	14,0	0
8	16,6	0	12,4	0	18,1	0	15,8	0
9	18,0	0	13,8	0	19,1	0	17,1	0
10	19,2	0	15,6	0	20,4	0	18,0	0

2.3 HYPOTHESE ZUR WIRKUNGSWEISE VON ATEBRIN UND RESOCHIN

W i l d und Y o u n g ¹³⁾ stellten fest, daß Atebrin unter physiologischen Temperatur- und P_H -Bedingungen mit SH-Gruppen enthaltenden Verbindungen wie Cystein unter Ablösung der Seitenkette reagiert. Sie postulieren einen nucleophilen Angriff des RS-Anions in 9-Stellung des Acridin-Ringes unter Ablösung der basischen Seitenkette durch Protonenübergang vom endständigen auf den ringständigen Stickstoff der Seitenkette. Eine Betrachtung am Dreiding-Modell zeigt, daß Seitenketten mit 3C-, 4C-, 5C- und 6C-Atomen eine Überlappung ermöglichen, während die Überlappung einer 2C-Kette unmöglich ist und bei längeren Ketten durch Verknäuelung erschwert ist. Eigene Abstandsmessungen an Dreiding-Modellen sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Bei den Messungen wurde der Wasserstoffradius des protonierten endständigen Stickstoffatoms der Seitenkette in die Messung einbezogen. Bei der Messung der maximalen Abstände ließ man die Seitenkette frei herunterhängen. Mit der Hypothese von W i l d und Y o u n g ist das Malariamittel Amodiaquine, ein Derivat von 7-Chlor-4-Amino-chinolin, mit der 3-Diäthylamino-methyl-4-hydroxyphenyl-Seitenkette nicht in Einklang zu bringen. Es ist gut wirksam, obwohl sich wegen des starren Benzolringes die beiden basischen Zentren nur bis auf 3,2 Å einander nähern können. Für die Wirksamkeit von Malariamitteln könnte ferner noch eine Überlappung des endständigen

Seitenketten-Stickstoffes mit dem Stickstoff in der Pyridinringhälfte des Chinolins angenommen werden. Für diese Überlappung sind in der 8-Amino-chinolin-Reihe 2C in der Seitenkette erforderlich, in der 4-Amino-chinolin-Reihe 3C erforderlich. Obwohl in der 8-Amino-chinolin-Reihe bei Seitenketten mit 2C und 3C eine Überlappung möglich ist, tritt das Wirkungsmaximum erst bei einer Seitenkette mit 5C und 6C auf.

F. E. H a h n und Mitarbeiter ¹⁴⁾ vermuten in der Bindung an DNS die Ursachen für die Malariawirksamkeit von Resochin. Sie machten wahrscheinlich, daß sich der Chinolinring in die DNS-Doppelspirale einlagert, wobei das Chloratom des Resochinmoleküls in optimale Nähe zur Aminogruppe in 2-Stellung des Guanins kommt. Die Seitenkette des Resochins soll dabei aus der Doppelspirale herausragen und mit der endständigen basischen Diäthylamino-Gruppe einen etwa 7,5 Å entfernten Phosphatrest binden.

2.4 MALARIAWIRKSAMKEIT VON 6-AMINO-CHINOLIN-VERBINDUNGEN

Die von F. S c h ö n h ö f e r ¹⁵⁾ veröffentlichte Chinoid-Hypothese besagt, daß basisch alkylierten Derivaten von 4-, 6- und 8-Amino-chinolin Malariawirksamkeit zukommen sollte. Im Gegensatz zur 4- und 8-Amino-chinolin-Reihe sind nur wenig 6-Amino-chinolin-Derivate beschrieben.

Von Y a n k o ¹⁶⁾ und Mitarbeitern wurden 6-(3'-Diäthyl-amino-propyl-amino)-8-methoxy-chinolin, welches bei P. cathemerium am Kanarienvogel einen Chininindex < 1,5 hatte und das entsprechende 3'-Morpholino-propylamino-Derivat, welches bei P. gallinaceum an jungen Hühnern einen Chininindex < 0,04 hatte, dargestellt ⁹⁾. B a i r d ¹⁷⁾ stellte 1946 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-chinolin dar, welches bei P. gallinaceum am Hühnchen einen Chininindex von 0,3 hatte ⁹⁾. Eine Verbindung, welche zusätzlich in 8-Stellung eine Methoxy-Gruppe trug, wurde bereits früher von B. P ü t z e r ¹⁵⁾ dargestellt und hatte im Roehl-Test bei P. relictum am Kanarienvogel einen T.I. von 1:8. Ab 1959 wurden von F. S c h ö n h ö f e r ¹⁸⁾ Verbindungen dargestellt, welche Derivate von 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolin sind, wobei in 2- oder 3-Stellung des Chinolinringes noch Methyl- oder Äthyl-Gruppen stehen können. Ein weiteres Patent von F. S c h ö n h ö f e r ¹⁹⁾ beschreibt Verbindungen des gleichen Types, wobei die Methoxy-Gruppen in 5- oder 8-Stellung oder in beiden Stellungen durch verschiedene andere Gruppierungen ersetzt sind. W. S c h u l e m a n n ¹⁹⁾ fand, daß der T.I. von 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butyl-amino)-5,8-dimethoxy-chinaldin bei Kanarienvögeln, welche mit P. cathemerium infiziert worden waren, doppelt so hoch war wie der von Resochin und zehnmal höher war als der von Plasmochin. Für die hohe Wirksamkeit dürften die beiden Methoxy-Gruppen verantwortlich sein. Auch im Plasmochin

steigert eine zusätzliche Methoxy-Gruppe in 5-Stellung die Wirkung ⁹⁾.

Durch den Tod von F. S c h ö n h ö f e r im Jahre 1965 wurden seine geplanten Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirksamkeit in der Reihe der basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline unterbrochen.

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Untersuchungen weitergeführt, wobei der Einfluß der Seitenkettenlänge auf die Wirksamkeit erkundet werden sollte.

In der 8- und 4-Amino-chinolin-Reihe haben die optimal wirksamen Verbindungen eine solche Seitenkettenlänge, die eine Überlappung des endständigen, stark basischen Stickstoffatoms in der Seitenkette sowohl mit dem schwach basischen Stickstoffatom in der 8- oder 4-Stellung, als auch eine Überlappung mit dem stark basischen Ringstickstoff in 1-Stellung des Chinolinringes ermöglicht.

Für die zu untersuchende 6-Amino-chinolin-Reihe zeigte eine Modellbetrachtung, daß zur Überlappung des endständigen Stickstoffatoms der Seitenkette mit dem Ringstickstoff eine längere Seitenkette als bei 4-Amino-chinolin-Verbindungen, nämlich von 4C, erforderlich ist. Für die Plasmochin-Reihe ist der günstigste T.I. für die Verbindung mit der Seitenkette von 9C angegeben worden ⁸⁾. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die Seitenkette schrittweise von 2C bis 10C verlängert.

Nach bekannten Vorbildern aus der 8-Amino-chinolin-

Reihe wurde 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin in der Hauptsache mit verschiedenen ω -Phthalimido- ω' -brom-alkanen umgesetzt und aus dem Umsetzungsprodukt durch Hydrazinspaltung die Verbindungen mit endständiger freier Amino-Gruppe dargestellt.

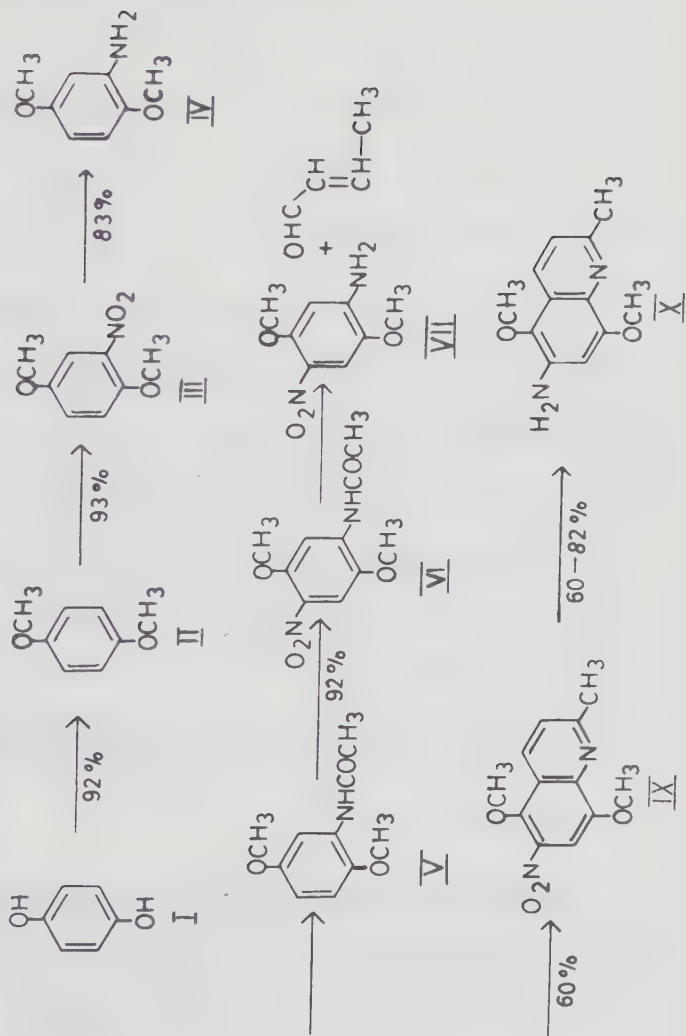
3 DARSTELLUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN

3.1 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X)

(Formelschema 1)

6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) ist aus 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin durch Reduktion erhältlich, wie von F. S c h ö n h ö f e r ¹⁸⁾, ¹⁹⁾ ohne experimentelle Einzelheiten angegeben wurde. Die Darstellung geht von Hydrochinon (I) aus, dessen Dimethyläther auch in größeren Ansätzen mit guter Ausbeute in Eisessig zum 2-Nitro-1,4-dimethoxy-benzol (III) nitriert wird ¹⁹⁾, ²⁰⁾. Dessen bekannte Reduktion ²¹⁾ mit Eisenpulver in Gegenwart von Eisessig liefert zwar ein sehr reines, wasserdampfdestilliertes 2-Amino-1,4-dimethoxy-benzol (IV), jedoch ist das Verfahren wegen der großen Destillatmenge umständlich und zeitraubend. Bewährt hat sich die Reduktion mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von Raney-Nickel, sofern essigsäurefreies, reines 2-Nitro-1,4-dimethoxy-benzol eingesetzt wurde, das sich auch gut katalytisch in Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator unter 2-3 atü Wasserstoff hydrieren läßt. In Acetanhydrid wird das Amin IV acetyliert zu V ²¹⁾, und dieses läßt sich im Acetylierungsansatz ohne Isolierung gleich zu 5-Nitro-2-acetamino-1,4-dimethoxy-benzol (VI) nitrieren, das gleich zum Chinaldinringschluß nach D o e b n e r - v. M i l l e r eingesetzt werden kann, wobei

FORMELSCHEMA 1



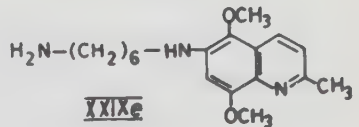
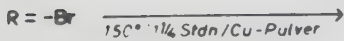
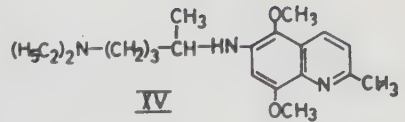
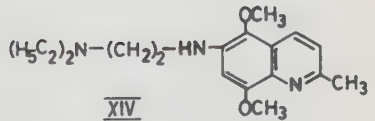
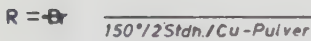
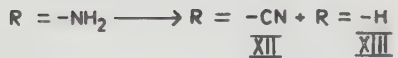
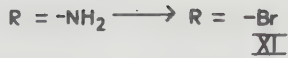
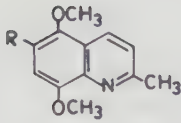
intermediär das freie Amin ²²⁾ VII entsteht. Dazu wird das acetylierte Amin VI in wässriger Salzsäure unter Rühren gekocht und die Suspension des ausgefallenen Hydrochlorids von VII wird bei 70-80° nach Zusatz von überschüssiger Arsensäure tropfenweise unter Rühren in 3 Stdn. mit der doppelten Menge Crotonaldehyd versetzt. Da man für die anschließende Reduktion eine sehr reine Nitroverbindung IX benötigt, reinigte man das aus Benzol oder Glycolmonomethyläther oder Aceton oder Spiritus kristallisierte Ringschlußprodukt abschließend in benzolischer Lösung mit Aluminiumoxid. Für die Reduktion des gereinigten 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldins (IX) befriedigte entweder die katalytische Hydrierung in Methanol mit Kuhn-Katalysator unter Normaldruck oder die Reduktion mit Hydrazin und Raney-Nickel, wobei in größeren Ansätzen der stürmische Reaktionsverlauf mit Benzol besser zu lenken war als mit Spiritus als Lösungsmittel.

3.2 Umsetzungen von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X)

(Formelschema 2, 3 und 4)

Mit der Sandmeyer-Reaktion ließ sich die Aminogruppe in X durch die Cyanogruppe zu XII und durch Brom zu XI ersetzen. Nucleophile Substitution in XI mit Kupfer(I)-cyanid führte zu XII und mit den primären Aminen N,N-Diäthyl-äthylendiamin zu XIV sowie mit 1,6-Diamino-hexan

FORMELSCHEMA 2



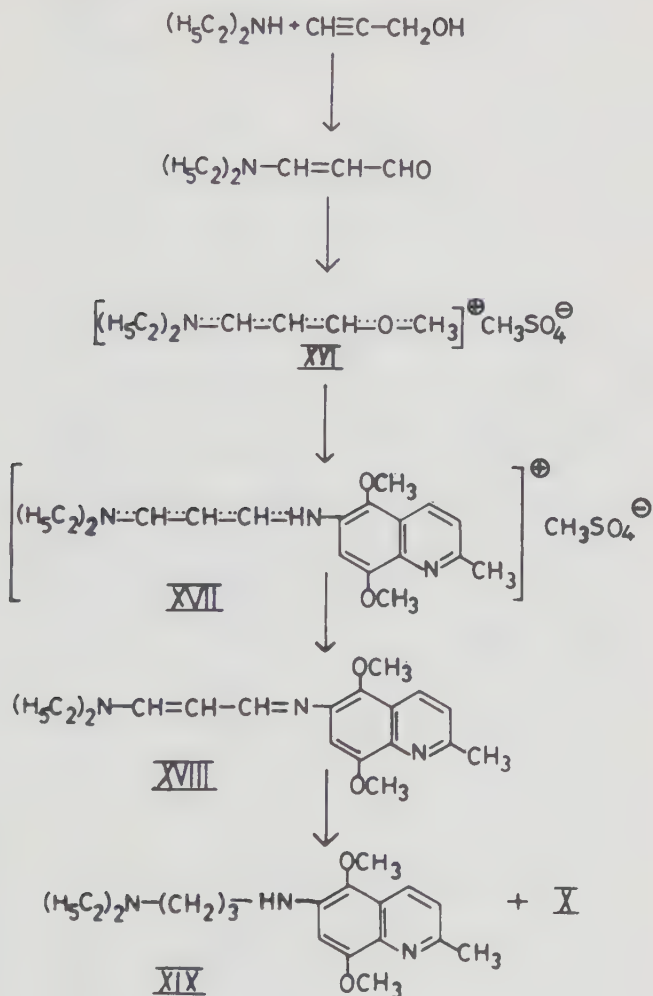
zu XXIXe. Dagegen konnte aus XI und dem sekundären Amin 4-Amino-1-diäthylamino-4-methyl-butan kein XV dargestellt werden.

Die Aminogruppe in 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) ließ sich dagegen mit 4-Brom-1-diäthylamino-4-methyl-butan in wässrigem Dimethylformamid zu XV alkylieren, wobei als Nebenprodukt vermutlich das Isomere 6-(3'-Diäthylamino-1'-äthyl-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin auftrat, wie es bei der analogen Darstellung von Plasmochin beobachtet worden ist ²³⁾. Mit 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan-hydrochlorid ließ sich X in viel Phenol zu XIV alkylieren.

Besonders ergiebig und glatt verlief die Umsetzung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) mit dem Addukt ⁶⁵⁾ von 3-Diäthylamino-acrolein und Dimethylsulfat (XVI) zu XVII. Die daraus mit Kalilauge erhältliche stabile Schiff'sche Base XVIII ließ sich anstandslos zum 6-(3'-Diäthylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XIX) hydrieren, wobei nebenher stets auch weniger als 10 % X entstand. Auf diese Weise dürften allgemein heteroaromatische und aromatische 3-Dialkylamino-propylamino-Verbindungen gut zugänglich sein.

Bei Alkylierungsversuchen von X mit ω , ω' -Dihalogen-Verbindungen wie 1,4-Dibrom-butan in Alkohol oder N,N'-Bis-[2-chlor-äthyl]-piperazin in wässrigem Dimethylformamid konnten die erhofften sekundären Amine XX und N,N'-Bis-[5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(6)]-1,4-diamino-butan oder XXIII nicht gefaßt werden.

FORMELSCHEMA 3



Im ersteren Falle überwog die Geschwindigkeit der intramolekularen Alkylierung von XX zu 6-(Pyrrolidino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXI) bei weitem gegenüber der intermolekularen von XX mit X.

Im zweiten Falle entstand eine fluoreszierende Base, welcher nach der Molekulargewichtsbestimmung und der Titration mit Perchlorsäure eine Konstitutionsformel XXIV zukommen könnte.

Durch Acylierung von X mit Bernsteinsäureanhydrid entstand XXV, das mit Diazomethan den Methylester XXVI lieferte. Dessen Reduktion mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran gelang nicht auf Anhieb und wurde nicht weiter verfolgt, weil die Alkylierungen mit N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimiden eine vollständigere homologe Reihe erschlossen.

Bei künftigen Versuchen dürfte es zweckmäßig sein, nach dem Vorbild in der Reihe der 8-Amino-chinoline²⁴⁾ substituierte Diamide XXV ($\text{R} = -\text{NHR}$ oder $-\text{NR}_2$) mit Lithiumalanat zu reduzieren.

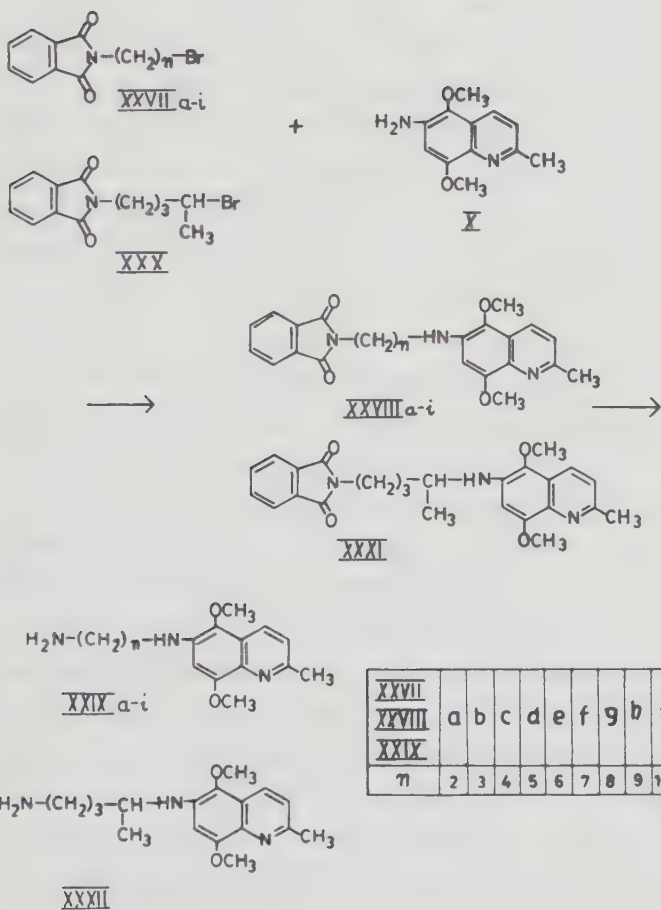
4 DARSTELLUNG VON 6-(ω' -AMINO-ALKYLAMINO)-5,8-DIMETHOXY

CHINALDINEN

(Formelschema 5)

Für die Darstellung der N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimide, XXVIIa-i und XXX, bediente man sich bekannter Methoden. Die für XXVIIc und d und XXX nötigen ω, ω' -Dibromalkyl-Verbindungen stellte man durch Ätherspaltung aus Tetrahydrafuran, Tetrahydropyran und 2-Methyl-tetrahydrofuran dar. 1,6-Dibrom-hexan aus dem entsprechenden Diol. Für die Umsetzungen von Phthalimid-Kalium mit ω, ω' -Dibromalkanen, $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br}$, $n = 2-6$, bediente man sich mit gleichen Ausbeuten entweder der von D r a k e ²⁵⁾ angegebenen Methode, welche siedendes Aceton als Lösungsmittel verwendet, oder der von E l s l a g e r und Mitarbeitern ²⁶⁾ beschriebenen Methode, welche Dimethylformamid bei Raumtemperatur bevorzugt. Die Umsetzungen mit $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br}$, $n = 7-10$, zu XXVII f-i erfolgten in überschüssigem ω, ω' -Dibromalkan als Lösungsmittel bei $150-180^\circ$ nach M ü l l e r und K r a u s ²⁷⁾. Da XXVII f und XXVII h nicht, bzw. sehr schlecht kristallisieren, mußte auf die vollkommene Entfernung der Dibromalkane sorgfältig geachtet werden. Auf die Ausbeute von XXVII hat das verwendete Phthalimid-Kalium großen Einfluß. Da man mit einem Handelsprodukt schlechte Erfahrungen machte, stellte man das Phthalimid-Kalium nach R e i t m a n n ²⁸⁾

FORMELSCHEMA 5



in Pyridin dar. Die Umsetzungen von X mit N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimiden XXVIIa-i, nach E l d e r f i e l d ²⁹⁾, lieferte die Verbindungen XXVIIIa-i, welche in reinem Zustand gute Kristallisationseigenschaften zeigten. Bei XXVIIIa-e ließ sich das überschüssige Amin X durch Kristallisation entfernen. Bei den Verbindungen XXVIIIf-i mußte man dagegen die Säulenchromatographie einsetzen. Die Verbindung XXVIIIg zeigte Dimorphismus, eine Erscheinung, welche E l d e r f i e l d und Mitarbeiter ²⁹⁾ bei einer ähnlichen Verbindung, 8-(2'-Phthalimido-1'-methyl-äthylamino)-6-methoxy-chinolin, beobachteten.

Die Verbindungen XXIXa-i und XXXII stellte man aus den Phthalimido-Derivaten XXVIIIa-i und XXXI durch Hydrazinspaltung dar, indem man sich einer von M o s h e r ³⁰⁾ beschriebenen Ausführungsform bediente, bei welcher auf ein Mol Phthalimido-Verbindung 2 Mol Hydrazinhydrat verwendet wurden. Die Basen erhielt man mit Ausnahme der Verbindungen XXIXa,f,i als gelbbraune Öle. Wegen der Unbeständigkeit der freien Basen versuchte man gut kristallisierende Salze herzustellen. Salze der 1,5-Naphthalin-disulfonsäure lassen sich nicht wasserfrei titrieren und haben einen geringen Basengehalt, bei vorliegenden Verbindungen 48-59 %, und sind zum Teil schwer wasserlöslich. Salze mit Halogenwasserstoffen haben den Vorteil, daß sie gut wasserlöslich sind und in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat wasserfrei titrierbar sind. Außerdem kann zu ihrer Charakterisierung

die Halogenid-Bestimmung herangezogen werden. Zunächst konnte ein Dihydrochlorid von XXIXc hergestellt werden, welches aber stark hygroskopisch war. P r i c e und Mitarbeiter ³¹⁾ konnten von 8-(9'-Diäthylamino-nonylamino)-6-methoxy-chinolin kein kristallines Dihydrochlorid herstellen, fanden jedoch, daß das Dihydrobromid leicht zugänglich war. Von XXIXc konnte weder das Dihydrobromid noch das Dihydrojodid isoliert werden. D r a k e ³²⁾ zeigte, daß die Monohydrochloride von ω -Amino-alkylamino-chinolin in der Plasmochin-Reihe leicht aus den Dihydrochloriden zugänglich sind und sehr rein anfallen. Diese Feststellung gab Anlaß, die Monohydrochloride von XXIXa-i durch Zugabe der berechneten Menge Salzsäure aus den Basen darzustellen. Die Monohydrochloride XXIXa-e konnten aus absolutem Alkohol gut kristallisiert werden. Die Salze von XXIXf-i kristallisierten aus Alkohol nicht. Durch Zusatz von absolutem Äther erhielt man stets nur Schmierer. Schließlich fand man, daß sich durch Zugabe von wasserfreiem Tetrahydrofuran in der Kälte kristalline Monohydrochloride bildeten.

Da XXIXc bei peroraler wie intravenöser Applikation am Kanarienvogel sehr rasch mit den Exkrementen ausgeschieden wurde, war es wünschenswert, ein schwer lösliches Salz darzustellen. Diese Eigenschaft besitzen Salze der 2,2'-Dihydroxy-1,1'-dinaphtylmethan-dicarbonsäure-(3,3'). Für ihre Darstellung erschien die von S t e c k und B o e h m e ³³⁾ beschriebene Methode am geeignetsten. Die wasser-

freie Titration brachte jedoch kein befriedigendes Äquivalentgewicht. Verschiedene Autoren ³⁴⁾, ³⁹⁾ fanden, daß sich Oxalsäure nicht im Verhältnis 1:1 mit basisch alkylierten Chinolinen umsetzt. Da durch Reinigungsoperationen kein mit der Theorie übereinstimmendes Äquivalentgewicht gefunden wurde, ist ein nichtmolares Umsetzungsverhältnis zwischen Pamoasäure und XXIXc denkbar.

5 BEKANNTE METHODEN ZUR HERSTELLUNG BASISCH ALKYLIRTER

AMINOCHINOLINE

Basisch alkylierte 4-Amino-chinoline lassen sich allgemein aus 4-Chlor-chinolin-Verbindungen mit beliebigen ω -Dialkylamino-alkylaminen umsetzen. Bei genügend hohem Überschuß an ω, ω' -Diamino-alkyl ist sogar eine halbseitige Umsetzung mit guten Ausbeuten möglich ³⁴⁾.

8-(ω' -Amino-alkylamino)-chinoline sind durch Alkylierung von 8-Amino-chinolin-Verbindungen mit N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimid und Hydrazinspaltung des Alkylierungsproduktes dargestellt worden ³⁶⁾, ³⁷⁾. In der vorliegenden Untersuchung ist diese Methode auf 6-Amino-chinolin-Verbindungen übertragen worden.

Zur Darstellung von 8-(ω' -Dialkylamino-alkylamino)-chinolinen mit 2C-, 3C- und 6C- bis 10C-Atomen in der Seitenkette kann das 8-Amino-chinolin mit ω -Brom- ω' -dialkylamino-alkyl umgesetzt werden ⁴³⁾. Für Seitenketten mit

4C- und 5C-Atomen ist diese Methode nur mit geringen Ausbeuten durchführbar, da sich die Seitenketten zu stabilen 5- und 6-Ringverbindungen zyklisieren ²³⁾. Beim Versuch der halbseitigen Umsetzung von X mit 1,4-Dibrom-butan in großem Überschuß wird auch nur das Zyklisierungsprodukt gefaßt.

Die Alkylierung von 8-Amino-6-methoxy-chinolin mit 1-Chlor-5-acetoxy-pentan zum 8-(5'-Hydroxy-pentylamino)-6-methoxy-chinolin wurde von G r e e n ³⁸⁾ durchgeführt. In der erhaltenen Verbindung wurde mittels Thionylchlorid die Alkoholgruppe durch Chlor ersetzt und dieses mit Butylamin, Isopropylamin oder Diäthylamin zu den gewünschten Verbindungen mit endständiger sekundärer oder tertiärer Aminogruppe in der Seitenkette umgesetzt. Bei der Umsetzung von 4-(4'-Hydroxy-1'-methyl-butylamino)-7-chlor-chinolin mit Bromwasserstoffsäure konnte nur das zyklisierte 4-(2'-Methyl-pyrrolidino)-7-chlor-chinolin gefaßt werden, während mit Thionylchlorid 4-(4'-Chlor-1'-methyl-butylamino)-7-chlor-chinolin darstellbar war, welches sich mit verschiedenen primären aliphatischen Aminen umsetzen ließ ³⁹⁾.

Eine elegante Methode zur Darstellung von 8-(ω '-Alkyl-amino-butylamino)-6-methoxy-chinolin beschreibt ein englisches Patent ²⁴⁾, wobei primäre, aliphatische Amine mit Bernsteinsäureanhydrid acyliert werden. Die erhaltenen Verbindungen werden dann in Gegenwart von Cyclohexylcarbodiimid mit 8-Amino-6-methoxy-chinolin zum Säureamid kondensiert. Die Reduktion zum 8-(ω '-Alkylamino-butylamino)-6-methoxy-chinolin wird mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran durchgeführt.

Einen möglichen Weg zur Einführung der ω -Dialkyl-amino-pentan-Seitenkette zeigten K n u n y a n t s und K e f e l i ⁴⁰⁾, welche das Anlagerungsprodukt von 2,4-Dinitro-chlor-benzol an Pyridin mit Diäthylamin behandelten und 5-Diäthylamino-2,4-pentadien-al-(1) erhielten, welches sie mit 8-Amino-6-methoxy-chinolin umsetzten. Die Reduktion der Schiff'schen Base wurde von den Autoren nicht beschrieben.

Die wurzelnahverzweigte Seitenkette vom Typ $X-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$, $X = Cl$ oder Br , erhält man durch Alkylierung von Natrium-Acetessigester mit 3-Chlor-1-diäthylaminopropan, Ketonspaltung, Reduktion und Veresterung des sekundären Alkohols mit Bromwasserstoff- oder Chlorwasserstoffsäure.

Zur Darstellung von Verbindungen mit besonders wirksamer Seitenkette vom Typ $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$ hat man 8- und 6-Amino-chinoline entweder mit dem Diäthylketal, $CH_3-C(OC_2H_5)_2-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$ ⁴⁴⁾, 18), oder mit dem daraus erhältlichen Enoläther ⁴¹⁾, $CH_3-C(OC_2H_5)=CH-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$ zur Schiff'schen Base umgesetzt, welche katalytisch, oder mit Natriumborhydrid hydrierbar ist. Diese Methode ergibt im allgemeinen bessere Ausbeuten als die Alkylierung mit $X-CH(CH_3)-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$, $X = Cl$ oder Br .

EXPERIMENTELLER TEIL

Basentitrationen in wasserfreien Lösungsmitteln:

a) Am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT1c, Autobürette ABU1b mit Abschirmsatz und Schreiber SBR2c, der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, wurden als Lösungsmittel für die Analysenprobe Eisessig oder Acetanhydrid oder Acetonitril oder Nitromethan oder Nitrobenzol angewandt, und es wurde mit einer 0,1n Perchlorsäurelösung titriert, welche durch Mischen von 70 prozentiger Perchlorsäure mit wasserfreiem Dioxan hergestellt worden war, und deren Titer vor und nach der Analysenprobentitration mit Kaliumhydrogenphthalat bestimmt wurde. — Zur Titration der Hydrochloride diente eine 0,1n, 1,6 prozentige Lösung von Quecksilber(II)-acetat in wasserfreiem Eisessig als Lösungsmittel.

b) Bei der Titration mit Farbstoffindikatoren wurde mit einer 0,1n Lösung von Perchlorsäure in wasserfreiem Eisessig titriert. Als Lösungsmittel dienten Eisessig und für die Hydrochloride 0,1n Quecksilber(II)-acetatlösung in wasserfreiem Eisessig, wobei α -Naphtholbenzein den Umschlag anzeigte, oder Acetanhydrid, wobei Malachitgrün den Umschlag anzeigte.

Verbindungen vom Typ XXIX mit primärer aliphatischer Aminogruppe in der Seitenkette ergaben am Titrigraph

unrichtige, nach oben und unten abweichende Äquivalentgewichte, welche in der Reaktionsfähigkeit von Acetonitril gegenüber primären Aminogruppen ihre Ursachen haben dürften.

Verbindungen vom Typ XXVIII mit einer ω -Phthalimido-Gruppe in der Seitenkette konnten nur am Titrigraph titriert werden, nicht in Acetanhydrid mit Malachitgrün als Indikator.

Für die potentiometrischen Chloridbestimmungen löste man die Hydrochloride der Substanzen in einer Mischung, bestehend aus 2 ml konz. HNO_3 , 23 ml dest. Wasser und 50 ml 5 %iger $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung. Als Meßelektrode diente ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomелеlektrode. Unter kräftigem Rühren mit einem Magnetrührer wurde mit n/10 Silbernitratlösung titriert. Zur Anzeige der Spannungsänderung wurde das Universal- P_H -Meter 22 der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, verwandt. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titration an.

Sämtliche Schmelzpunktangaben sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach L i n d - s t r ö m .

Wenn nichts anderes angegeben, wurden Analysenproben 24 Stdn. bei 20° i. Vak. getrocknet.

Unter Benzin ist das bei $60-70^\circ$, unter Ligroin das bei $90-100^\circ$, unter Petroläther das bei $40-60^\circ$ siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Spiritus ist 96 prozent. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 % Alkohol, als Kohle benutzte man Carbo

medicinalis DAB 6 (E. MERCK AG) und als Celite benutzte man Celite-503 (JOHNS-MANVILLE Intern. Corp., New York). Als $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator nach K u h n und H a a s verwendete man das Präparat der Fa. DEGUSSA, Bariumsulfat mit 5 % Palladium.

Die Angabe der Lösungsmittelmengen bezieht sich auf Raumteile.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ-Mikro-Refraktometer nach E. J e l l e y bestimmt.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach S t a h l (E. MERCK AG), bei der Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid, stand. nach B r o c k m a n n (E. MERCK AG), verwendet.

Unter Sprühreagens 1 ist eine 0,04 % wäßrige Natrium-Fluoresceinlösung, unter Sprühreagens 2 eine frisch bereitete 1 %ige Natriumnitritlösung in 1n Salzsäure zu verstehen. Folgende Fließmittel fanden Verwendung:

- 1 = Benzol/Pyridin, 70+3,5
- 2 = Benzol/Diäthylamin, 10+1
- 3 = Benzol/Aceton/Triäthylamin, 20+20+1
- 4 = Benzol
- 5 = Benzol/Pyridin, 10+1
- 6 = Benzol/Diäthylamin, 10+2

Alle Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen stellen Racemate dar.

Zum Eindampfen i. Vak. verwendete man einen BÜCHI-Rotavapor R, mit einer Wasserbadtemperatur von üblicherweise 70-80°.

3 DARSTELLUNG DER AUSGANGSMATERIALIEN

3.1 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin

1,4-Dimethoxy-benzol ⁴²⁾

165 g (1,5 Mol) Hydrochinon löste man in 1,5 kg (3,75 Mol) 10 prozent. NaOH und tropfte im Eisbad unter Rühren innerhalb von 1 Stde. 450 g (3,6 Mol) Dimethylsulfat zu. Man achtete darauf, daß die Temperatur im Kolben nicht über 25° stieg. Nach Beendigung der Zugabe von Dimethylsulfat erhitzte man noch 1/2 Stde. am Rückfluß. Der Niederschlag wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 192 g (92 % d. Th.) eines graustichigen, glasigen Produktes vom Schmp. 52-56°. (Lit. Schmp. 56° ⁴²⁾).

2-Nitro-1,4-dimethoxy-benzol (III) ²⁰⁾

138,2 g (1Mol) 1,4-Dimethoxy-benzol (II) wurden in 550 ml Eisessig gelöst und mit 550 ml (ca. 4 Mol) HNO₃ (d=1,2) versetzt. Nach einer Stunde wurde der entstandene gelbe Kristallbrei mit 1,4 l Wasser verdünnt und im Eisbad abgekühlt. Die eisgekühlte Mischung wurde abgesaugt,

die Kristalle einmal mit 100 ml Eiswasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute 170 g (93 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 69-72° (Lit. Schmp. 72-73° ²⁰), welche weiterverarbeitet wurden.

2-Amino-1,4-dimethoxy-benzol (IV) ²¹

In eine Mischung von 400 g (7,1 Mol) Eisen, fein gepulvert, DAB 6, der Fa. RIEDEL-DE HAEN, 800 ml Wasser und 20 g Eisessig wurden bei 100°C unter kräftigem Rühren 201 g (1,1 Mol) 2-Nitro-1,4-dimethoxy-benzol (III) portionsweise innerhalb 45 Min. eingetragen. Nach Beendigung des Eintragens wurde am Wasserbad noch 1 Stde. unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von NaOH-Rotuli alkalisch gemacht, und das entstandene Reduktionsprodukt mit Wasserdampf überdestilliert, wobei eine Destillatmenge von 20-25 l erforderlich war. Das Destillat wurde mit Eis gekühlt, und das abgeschiedene Produkt abgesaugt. Das Filtrat wurde mit 500 ml Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die erhaltene Substanz mit der Hauptmenge vereinigt und an der Luft getrocknet. Es fielen 140 g (83 % d. Th.) farblose bis rosa gefärbte, glänzende Schuppen vom Schmp. 78-82° an. (Lit. Schmp. 84° ²¹).

5-Nitro-2-acetamino-1,4-dimethoxy-benzol (VI) ²¹⁾

Eine Lösung von 69 g (0,45 Mol) 2-Amino-1,4-dimethoxybenzol (IV) in 200 ml Eisessig wurde mit 70 ml (0,75 Mol) Acetanhydrid versetzt und 1/2 Stde. am Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde im Eisbad mit 250 ml (1,8 Mol) Salpetersäure (d=1,2) versetzt. Sobald die ersten, gelben Nadeln auftraten wurde unter Rühren mit 2 l Wasser verdünnt. Nach 5 Stdn. wurde abgesaugt, der Filterkuchen mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 101 g (92 % d. Th.) gelbes Pulver, Schmp. 163,5-165°. Kristallisation einer Probe aus Spiritus mit etwas Kohle erhöhte den Schmp. auf 167-167,5° (Lit. Schmp. 164-165° ²¹⁾); $R_F = 0,57$ Fließmittel 2.

6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin (IX) ¹⁸⁾

72 g (0,3 Mol) 5-Nitro-2-acetamino-1,4-dimethoxybenzol (VI) wurden mit 300 ml 36 prozent. HCl und 75 ml Wasser unter rühren 1/2 Stde. im Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Man ließ auf etwa 50°C abkühlen und verdünnte den ausgefallenen Kristallbrei mit 100 ml 36 prozent. HCl und 30 ml Wasser. Dann gab man 36 ml (0,5 Mol) Arsensäure hinzu und erwärmte im 70° heißen Wasserbad. Innerhalb

3 Stdn. tropfte man unter heftigem Rühren 45 ml (0,66 Mol) frisch unter Normaldruck destillierten Crotonaldehyd zu und erhitzte anschließend noch 2 Stdn. im 70°-Wasserbad. Nach dem Abkühlen wurde die dunkelrote Lösung mit 3 l Wasser verdünnt und unter Rühren mit 260 ml 25 Prozent. Ammoniaklösung versetzt. Nach Zusatz von 10 g Kohle rührte man etwa 10 Min. und filtrierte von der Kohle und den ausgefallenen Schmieren ab. Das Filtrat brachte man mit etwa 100 ml 25 Prozent. Ammoniaklösung auf p_H 6. Der gelbe Niederschlag wurde scharf abgesaugt und noch feucht in 1 l kaltem Wasser und 45 ml 36 Prozent. HCl gelöst. Die Lösung behandelte man bei Raumtemperatur mit 10 g Kohle. Das Filtrat wurde mit etwa 50 ml 25 Prozent. Ammoniaklösung erneut auf p_H 6 gebracht und das ausgefällte Produkt scharf abgesaugt. Zur weiteren Reinigung löste man es sofort in 0,3 l heißem Spiritus. Aus dem Filtrat kristallisierten in der Kälte 44-47 g (59-63 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 154-158°. Zur weiteren Reinigung wurde eine Lösung von 1 Teil IX in 8 Teilen Benzol 5 Min. mit 1 Teil suspendiertem, neutralem Aluminiumoxid gekocht. Das hellgelbe Filtrat wurde mit 5 Teilen Ligroin versetzt und erneut erhitzt, bis die Lösung vollkommen klar war. Das Kristallisat schmolz von 156-158°. Eine Probe wurde in Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid filtriert. Aus dem eingeeengten Filtrat kristallisierten hellgelbe, glänzende Nadeln vom Schmp. 156-158°. (Lit. Schmp. 155-157° 18)).

Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F : 0,85 Fließmittel 2; R_F : 0,46 Fließmittel 5.

35,5 mg Substanz (in Nitromethan): 1,434 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (248,24)

Ber. Äquivalentgewicht: 248,2

Gef. Äquivalentgewicht: 247,6

Verdünnen des Crotonaldehyds mit der gleichen Menge Eisessig bringt keine besseren Ausbeuten.

6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) ¹⁸⁾

a) Reduktion mit Raney-Nickel und Hydrazinhydrat in

Alkoholen oder Benzol:

12,4 g (0,05 Mol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin IX wurden in 250 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Innerhalb 1 1/2 Stdn. wurden 25 ml (0,4 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydrat eingetropft. Anschließend wurde die Mischung noch 1 1/2 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das erhaltene rotbraune Öl wurde in 100 ml Benzol aufgenommen und über eine etwa 3 cm hohe Säule, 2,6 cm Ø, mit Aluminiumoxid filtriert. Aus dem auf etwa 20 ml eingeengten Filtrat kristallisierte das

Reduktionsprodukt. Es wurde abgesaugt, mit 5 ml Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 4,5-5,5 g (41-50 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 153-154°.

Dünnschichtchromatographisch war unter der UV-Lampe wenig blaufluoreszierendes Nebenprodukt vom R_F 0,52, Fließmittel 3, zu sehen. Nahm man statt Methanol Spiritus als Lösungsmittel, so lagen die Ausbeuten etwas höher, in einem Fall sogar bei 80 % d. Th.

Da die Reduktion in alkoholischer Lösung stürmisch verlief, wurde sie in Benzol durchgeführt, wobei die Ausbeuten zwar ziemlich schwankten, jedoch meist höher lagen als in Alkohol.

37,2 g (0,15 Mol) Nitrochinaldin IX wurden in 600 ml Benzol gelöst. Die Lösung wurde mit zwei Spatelspitzen Raney-Nickel versetzt, welches, zur Entfernung des Wassers, zweimal mit Methanol gewaschen worden war. Unter heftigem Rühren wurden bei 50° tropfenweise 45 ml (0,72 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydrat innerhalb 1/2 Stde. aus einem Tropftrichter zugegeben. Man fügte nochmals zwei Spatelspitzen methanolgewaschenes Raney-Nickel zu und kochte noch 5 Stdn. am Rückfluß. Anschließend wurde das entstandene Wasser aus dem Reaktionsgefäß azeotrop abdestilliert. Die restliche Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, mit etwa 10 g Aluminiumoxid einige Minuten gekocht und das Filtrat i. Vak. auf 50 ml eingeeengt. Die auskristallisierenden gelben Nadeln vermehrte man durch Kühlung des Kolbens, wusch die Kristalle mit etwas kaltem Benzol nach und trocknete bei 100°, wobei 20,5-27,6 g (62-84 % d. Th.) vom Schmp. 153-157° anfielen.

b) Reduktion mit Eisen:

50,0 g Nitrochinaldin IX wurden in 600 ml Toluol mit 30 g (0,53 Mol) Eisen, fein gepulvert, DAB 6, der Fa. RIEDEL-DE HAEN, und 2,5 ml Eisessig unter heftigem Rühren am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Durch den Kühler wurden in Abständen von etwa 10 Min. jeweils in 1 ml Portionen insgesamt 15-20 ml Wasser zugegeben. Dann wurde solange am Rückfluß erhitzt, 3-8 Stdn., bis dünn-schichtchromatographisch keine Nitroverbindung mehr erkenntlich war. Die heiße Lösung wurde im Heißwassertrichter vom Eisenhydroxyd abfiltriert und durch Nachgießen von 200 ml heißem Toluol der Niederschlag ausgewaschen. Nach dem Erkalten der vereinigten Filtrate nutschte man die gelbbraunen Kristalle ab und trocknete sie bei 110°. Man erhielt 35,0-38,0 g (Rohausbeute 80-86 % d. Th.) vom Schmp. 150-154°. Zur weiteren Reinigung kochte man 50 g in 300 ml Toluol mit 75 g Aluminiumoxid 5 Min. lang und filtrierte in einem Heißwassertrichter. Nach 12stündigem Stehen in der Kälte nutschte man die gelben bis braunen Kristalle ab, 40 g (64 % d. Th.) vom Schmp. 154-156°. Dünnschichtchromatographisch war nur ein Fleck, R_F 0,19, Fließmittel 2, erkenntlich.

Da sich bei verschiedenen Ansätzen die Reduktionszeiten bis 24 Stdn. ausdehnten, und da die Filtration des Eisenhydroxyds langwierig war, wurde die Methode verlassen.

c) Katalytische Hydrierung:

Die Suspension von 1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator in 100 ml Methanol wurde in der Schüttelente vorhydriert. Dann wurden 24,8 g (0,1 Mol) festes Nitrochinaldin (IX) zugegeben, und man hydrierte bei Normaldruck bis die theoret. Menge Wasserstoff aufgenommen war, was 3-5 Stdn. dauerte. Der Katalysator wurde durch Filtration durch eine 3 cm hohe Schicht Celite 503 abgetrennt, die mit etwa 50 ml Methanol nachgewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden mit 1 g Kohle kurz aufgekocht, filtriert und i. Vak. eingedampft. Die braungelbe, ölige Schmiere wurde sofort in 0,7 l warmem Benzol aufgenommen und über eine 3 cm hohe Schicht von Aluminiumoxid filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. auf etwa 50 ml eingeeengt, wobei hellgelbe Kristalle ausfielen. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, zweimal mit 25 ml Benzol nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 16-18 g (72-81 % d. Th.) Aminodimethoxychinaldin X vom Schmp. $156-158^\circ$. (Lit. Schmp. $149-151^\circ$ ¹⁸⁾). Eine nochmals aus Ligroin kristallisierte Probe schmolz unverändert. Dünnschichtchromatographisch zeigte sich nur ein gelber Fleck, der sich an der Luft braun färbte: R_F 0,38, Fließmittel 2; R_F 0,59, Fließmittel 3.

30,79 mg Substanz (in Nitromethan): 1,400 ml n/10 HClO_4

14,63 mg Substanz (in Eisessig): 0,683 ml n/10 HClO_4

18,63 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,843 ml n/10 HClO_4

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,26)

Ber. Äquivalentgewicht: 218,2

Gef. Äquivalentgewicht: 219,9 (Nitromethan)

214,4 (Eisessig)

221,1 (Acetanhydrid)

3.2 Umsetzungen von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin

6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin (XI)

Eine Lösung von Kupfer(I)-bromid wurde hergestellt ⁴⁵⁾, indem man 56,3 g (226 mMol) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ in 0,18 l Wasser unter Erwärmen löste und mit 45 g (437 mMol) Natriumbromid versetzte. Zu dieser Lösung gab man langsam, unter Rühren, eine Lösung von 26,3 g (104 mMol) $Na_2SO_3 \cdot 7H_2O$ in 50 ml Wasser. Man ließ abkühlen, wusch den Niederschlag durch Dekantieren mit Wasser und löste ihn in 0,25 l 48 prozent. HBr.

Zur Diazotierung wurden in 36 ml konz. Schwefelsäure unter Rühren 3,5 g (50,7 mMol) Natriumnitrit in kleinen Portionen gelöst. In diese klare, im Eisbad gekühlte Lösung rührte man vorsichtig, bei einer Temperatur unter 25°, eine vorgekühlte Lösung von 10,9 g (50 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) in 50 ml Eisessig ein. Nach Beendigung

der Diazotierung entfernte man die überschüssige Nitrosylschwefelsäure durch Zugabe von Harnstoff. Die Diazoniumsalzlösung wurde unter Rühren mit dem Glasstab in die oben beschriebene, in Eis-Wasser gekühlte Cu(I)Br-Lösung langsam eingerührt. Anschließend wurde erwärmt, wobei nur schwache Stickstoffentwicklung eintrat. Deshalb verdünnte man mit $1/4$ l Wasser und kochte $3/4$ Stdn. lang. Nach dem Erkalten verdünnte man mit 1 l Wasser. Es bildete sich ein gelber, flockiger Niederschlag, welcher sich beim Trocknen schwarz färbte. Eine Probe schmolz, nach vorausgehendem Sintern, ab 192° und unter Zersetzung bei 200° . Der Rückstand wurde in wenig konz. Salzsäure gelöst, dann machte man mit konz. Ammoniaklösung stark alkalisch und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 50 ml Benzol. Die Benzolextrakte trocknete man über wasserfreiem Natriumsulfat und filtrierte über eine Säule, 5 cm x 2,6 cm $\varnothing$, mit Aluminiumoxid. Die Säule eluierte man mit 0,1 l Chloroform. Die Eluate wurden zur Trockene eingedampft. Den grauschwarzen, kristallinen Rückstand nahm man in 50 ml Chloroform auf und filtrierte erneut über eine Säule mit Aluminiumoxid. Das schwach gelb gefärbte Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in 50 ml Benzol aufgenommen. Nach dem Einengen auf etwa 10 ml erhielt man 7,2 g (51 % d. Th.) farblose, etwas gelbstichige Kristalle vom Schmp. $134,5-137^{\circ}$. Dünnschichtchromatographisch war, mit dem Fließmittel 3, nach Besprühen mit Reagens 1, unter der UV-Lampe ein dunkler Fleck mit R_F 0,84 zu sehen, welcher sich an der Luft, innerhalb eines Tages, rot färbte.

20,4 mg Substanz (in Eisessig): 0,723 ml n/10 HClO_4
30,1 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,052 ml n/10 HClO_4
54,6 mg Substanz (in 50 ml Acetan-
hydrid, Indikator Malachitgrün): 1,94 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ (282,15)

Ber. Äquivalentgewicht: 282,1

Gef. Äquivalentgewicht: 282,3 (Eisessig)

286,2 (Acetanhydrid)

281,6 (Acetanhydrid mit

Farbstoffindikator)

5,8-Dimethoxy-6-cyano-chinaldin (XII)

Durch Sandmeyer-Reaktion aus X:

In eine Lösung von 8,2 g (38 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) in 30 g (0,15 Mol) etwa 50 prozent. Schwefelsäure rührte ⁴⁵⁾ man, unter Kühlung mit Eis-Wasser, eine Lösung von 2,6 g (38 mMol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser ein. Die Diazoniumsalzlösung wurde sofort in eine eiswassergekühlte Lösung von 4,5 g (0,05 Mol) Cu(I) -cyanid und 7 g (0,114 Mol) NaCN in 30 ml Wasser eingetropft, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur im Reaktionsgefäß nicht

über 0° stieg. Nach wenigen Minuten schied sich ein braunes Produkt ab, und unter heftiger Stickstoffentwicklung verfestigte sich die Reaktionslösung rasch zu einer schaumigen Masse. Man verdünnte mit 50 ml Wasser und erwärmte zur Beseitigung der überschüssigen HCN etwa 1 Stde. im Wasserbad. Nach dem Erkalten extrahierte man im Scheidetrichter dreimal mit je 100 ml Chloroform. Da eine Reinigung dieser Lösung über eine Säule mit Aluminiumoxid fehlschlug, dampfte man das Filtrat i. Vak. ein und kochte den Rückstand mit $1/4$ l Ligroin aus. Den heißen Extrakt filtrierte man über eine Säule, 5 cm x 2,6 cm $\varnothing$, mit Aluminiumoxid. Anschließend eluierte man noch mit viel heißem Ligroin. Das Eluat wurde zur Trockene eingedampft. Man erhielt 3 g gelblich gefärbte Substanz, welche zwischen 70 und 140° schmolz. Man löste aus Benzin/Benzol, 25+25, um und erhielt 2 g (23 % d. Th.) schwach gelblich gefärbte Nadeln vom Schmp. $159,5-162^{\circ}$. Dünnschichtchromatographisch war unter der UV-Lampe ein blaufluoreszierender Fleck zu sehen, R_F 0,73, Fließmittel 2. Das IR-Spektrum⁺⁾ zeigte eine charakteristische, starke, um 2400 cm^{-1} liegende Nitrilbande.

24,9 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,113 ml n/10 HClO_4

28,8 mg Substanz (in Acetonitril): 1,290 ml n/10 HClO_4

25,2 mg Substanz (in Eisessig): 1,134 ml n/10 HClO_4

+) Das IR-Spektrum, in Kaliumbromid, wurde mit einem Infrarot-Gerät der Perkinelmer-Corp. im hiesigen Institut aufgenommen, wofür ich Frau Dr. G. Volz herzlich danke.

$C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,26)

Ber. Äquivalentgewicht: 228,2

Gef. Äquivalentgewicht: 223,7 (Acetanhydrid)

223,3 (Acetonitril)

222,3 (Eisessig)

Beim Einengen der Mutterlauge schieden sich noch 0,4 g einer gelblich gefärbten Substanz ab, welche von 74-78° schmolz und ein Äquivalentgewicht von 209 zeigte, und welche im Gemisch mit 5,8-Dimethoxy-chinaldin ⁺⁾ , Äquivalentgewicht 203,25, unverändert schmolz, sowie dünnschichtchromatographisch übereinstimmte.

Durch Austausch aus XI:

0,5 g (1,77 mMol) 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin (XI) wurden mit 1 g (11,1 mMol) Cu(I)-cyanid in 10 ml Dimethylformamid unter N₂-Atmosphäre am Rückfluß gekocht. Nach 11 Stdn. war dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zu sehen. Man machte das erkaltete Reaktionsgemisch mit 25 ml 2n NaOH alkalisch und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 20 ml Chloroform. Die vereinigten Extrakte wurden zur Trockene eingedampft. Den Rückstand

+) Herrn Dr. P. Nickel danke ich für die Überlassung der Vergleichssubstanz!

nahm man in 50 ml heißem Ligroin auf und filtrierte durch eine Säule, 5 cm x 1,8 cm Ø, mit Aluminiumoxid, wobei mit Benzol eluiert wurde. Das Eluat dampfte man i. Vak. zur Trockene ein und kristallisierte den Rückstand aus 10 ml Ligroin. Die farblosen Nadeln wurden abgesaugt und bei 100° getrocknet. Man erhielt 0,1 g (24 % d. Th.) XII vom Schmp. 160-162,5°. Ein Gemisch mit der durch die Sandmeyer-Reaktion erhaltenen Substanz zeigte keine Depression. Dünnschichtchromatographisch war unter der UV-Lampe ein blaufluoreszierender Fleck mit R_F 0,74, Fließmittel 3, zu sehen.

13,2 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,575 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228,26)

Ber. Äquivalentgewicht: 228,2

Gef. Äquivalentgewicht: 229,7

3.3 Alkylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin

6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy- chinaldin (XV) ¹⁸⁾

Eine Mischung, bestehend aus 3,2 g (14,6 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) und 3,4 g (11,2 mMol) 4-Brom-1-diäthylamino-4-methyl-butan-Hydrobromid, hergestellt aus 5-Diäthylamino-pentanon-(2) über 5-Diäthylamino-pentanol-(2) mit Thionylbromid (Inorg. Syn. 1, 113 (1939) nach E l d e r f i e l d und Mitarbeiter ²³⁾, 2 ml Dimethylformamid und 2 ml H₂O, wurde unter gelegentlichem Umschütteln 28 Stdn. auf 60° erhitzt. Nach 5 Stdn. wurde nochmals 1 g (3,4 mMol) 4-Brom-1-diäthyl-4-methyl-butan x HBr zugesetzt. Nach 1/2 Stde. war dünnschichtchromatographisch mit dem Fließmittel 3 bereits das erwartete Alkylierungsprodukt XV erkennbar, mit einem Fleck, R_F 0,46; nach 9 Stdn. tauchte daneben ein etwas kleinerer Fleck mit R_F 0,49 auf; beide Flecke färbten sich mit Sprühreagens 2 gleichartig orange an, was auf sekundäre aromatische Amine hinwies. Nach Beendigung der Reaktion saugte man das ausgefallene Hydrobromid des Ausgangsmaterials X ab und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Den braunen, öligen Rückstand nahm man in etwa 10 ml 2n Essigsäure auf und extrahierte 5 mal mit je 10 ml Chloroform die Hauptmenge des überschüssigen Ausgangsmaterials X. Anschließend wurde die wässrige Phase

mit 10n NaOH stark alkalisch gemacht und 5 mal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden eingedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die Lösung chromatographierte man über eine Säule mit saurem Aluminiumoxid (Fa. GIULINI). Eluiert wurde mit Benzol/Chloroform/Cyclohexan, 1+1+1. Sämtliche Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch frei von Ausgangsmaterial X waren, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 0,2 g (3,8 % d. Th.) braunes Öl, das dünnschichtchromatographisch mit dem Fließmittel 3 einen Hauptfleck mit R_F 0,46 zeigte, der mit einem authentischen Vergleichsprodukt XV identisch war, und einen Nebenfleck mit R_F 0,49, bei welchem es sich vermutlich um ein Isomeres handelte, wahrscheinlich um 6-(3'-Diäthylamino-1'-äthyl-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin. Außerdem war unter der UV-Lampe noch spurenweise ein dritter, blaufluoreszierender Fleck mit R_F 0,79 zu erkennen.

Folgende Ansätze ergaben keine besseren Ausbeuten:

- 1) 5 Stdn. bei 50°, dann 2 Stdn. bei 80° und anschließend 5 Stdn. bei 100°; Lösungsmittel: H₂O/Dimethylformamid, 1+1
- 2) 28 Stdn. bei 75°; Lösungsmittel: H₂O/Dimethylformamid, 1+1
- 3) 28 Stdn. bei 100°; Lösungsmittel: H₂O/Dimethylformamid, 1+1
- 4) 90 Stdn. bei 75°; Lösungsmittel: H₂O/Dimethylformamid, 1+1
- 5) 62 Stdn. bei 75°; Lösungsmittel: Phenol und eine Spur Wasser.

Versuche zur Bildung von XV aus 6-Brom-5,8-dimethoxy-
chinaldin (XI) und 4-Amino-1-diäthylamino-4-methyl-butan

50 mg (0,17 mMol) XI erhitzte man mit 0,2 g (1,2 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-4-methyl-butan in Gegenwart von 50 mg (0,8 mMol) feinst gepulvertem Kupfer der Fa. RIEDEL-DE HAEN 1 Stde. auf 175°. Mit dem Fließmittel 3 sah man durch Reagens 2 kein sekundäres aromatisches Amin mit einem orange-roten Fleck, welcher auf entstandenes Produkt XV hingewiesen hätte.

Ersetzte man das Kupferpulver durch Cu(I)Cl oder Phenol, konnte man dünnschichtchromatographisch kein Alkylierungsprodukt XV feststellen.

6-(2'-Diäthylamino-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XIV)

und Salze

Eine Lösung von 4,36 g (0,02 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) und 3,42 g (0,02 Mol) 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan-Hydrochlorid in 4,32 g (0,46 Mol) Phenol, wurde 4 Stdn. unter Rühren bei 105° gehalten. Noch heiß versetzte man mit 50 ml Wasser und rührte so lange, bis eine klare, dunkelbraune Lösung entstanden war. Die Base wurde mit 25 ml 10n NaOH ausgefällt und im Scheidetrichter 3 mal mit je 25 ml

Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und über eine Säule mit Aluminiumoxid, 15 cm x 2,6 cm Ø, chromatographiert. Der Durchlauf wurde in 5 Fraktionen zu 100 ml aufgefangen. Alle Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch frei von X waren, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 1,8 g (28 % d. Th.) gelbgrünes Öl. Dünnschichtchromatographisch war nur ein Fleck zu sehen: R_F 0,50, Fließmittel 3; R_F 0,83, Fließmittel 6.

29,46 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,883 ml n/10 HClO_4

21,3 mg Substanz (in Eisessig): 1,363 ml n/10 HClO_4

20,1 mg Substanz (in Acetonitril):

1. Umschlagspunkt: 0,662 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,281 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (317,44)

Ber. Äquivalentgewicht: 317,4

Gef. Äquivalentgewicht: 313,1 (Acetanhydrid)

312,6 (Eisessig)

303,8 (Acetonitril)

156,8 (Ber. 158,72)

Dihydrat:

Die ölige Base geht beim Stehen an der Luft langsam in ihr Dihydrat über, wie eine Karl-Fischer-Titration zeigte. Das Dihydrat ist ein gelbgrünes Pulver vom Schmp. 65-67°, welches aus Benzol nicht kristallisierbar war.

Monohydrochlorid:

2,32 g (7,3 mMol) wasserfreie Base wurden in 15 ml Spiritus aufgenommen und mit 14,6 ml (7,3 mMol) n/2 HCl auf p_H 7-8 gebracht. Die Lösung kochte man mit etwas Carboraffin C und dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein. Den gelbbraunen Rückstand nahm man in 5 ml absolutem Spiritus auf, versetzte die Lösung mit 30 ml wasserfreiem Äther und erwärmte vorsichtig, bis die entstandene Trübung eben wieder verschwunden war. Das Monohydrochlorid kristallisierte im Kühlschrank. Man nutschte ab, wusch die Kristalle zweimal mit je 10 ml Äther und brachte sie sofort in einen Exsikkator mit P_2O_5 . Man erhielt 1,6 g (61 % d. Th.) orangegelbe, hygroscopische Kristalle vom Schmp. 146-149°. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,80, Fließmittel 2.

119,55 mg Substanz, 168/123: 3,32 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{18}H_{27}N_3O_2 \times 1HCl$ (353,91)

Ber.: Cl = 10,02 %

Gef.: Cl = 9,85 %

17,05 mg Substanz, 168/123 (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

0,951 ml n/10 $HClO_4$

Ber. Äquivalentgewicht: 353,9

Gef. Äquivalentgewicht: 358,5

Naphthalin-1,5-disulfonat:

4 g (11,3 mMol) Dihydrat wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3 g (10,4 mMol) Naphthalin-1,5-disulfonsäure in 10 ml Wasser versetzt. Die Salzlösung kochte man mit 2 g Carboraffin C auf und filtrierte die Kohle ab. Kolben und Filter wusch man mit 20 ml Methanol nach. Die vereinigten Filtrate dampfte man i. Vak. zur Trockene ein. Das Salz trocknete man i. Vak. 12 Stdn. über P_2O_5 bei 20° und erhielt 5,6 g (82 % d. Th.) dunkelrote Kristalle (139/68). Beim Erhitzen wurde eine Probe um 175° dunkelbraun, dann schwarz und schmierig, ohne bis 300° zu schmelzen.

Bildung von XIV aus 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin (XI)

und N,N-Diäthyl-äthylendiamin

50 mg (0,17 mMol) XI erhitzte man mit 1 ml (7 mMol) N,N-Diäthyl-äthylendiamin in Gegenwart von 50 mg (0,8 mMol) feinst gepulvertem Kupfer der Fa. RIEDEL-DE HAEN 2 Stdn. am Rückfluß. Dünnschichtchromatographisch sah man mit dem Fließmittel 2 durch das Sprühreagens 2 einen orangeroten Fleck bei R_F 0,43, welcher identisch war mit einem solchen von XIV, hergestellt aus X und 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan.

Außerdem sah man einen gelben Fleck mit R_F 0,63, bei dem es sich vermutlich um das Produkt einer Ullmann-Reaktion von XI handelt.

3-Diäthylamino-acrolein ⁴⁶⁾

Eine Mischung von 16,8 g (0,3 Mol) frisch destilliertem Propin-1-ol-(4) (Fa. Th. SCHUCHARDT) mit 250 ml Benzol wurde mit 22,8 g (0,31 Mol) Diäthylamin versetzt. Dabei trat Erwärmung ein. Nachdem die Mischung auf 20° abgekühlt war, trug man 160 g feingepulvertes Mangandioxid, nach J. A t t e n - b u r r o w ⁴⁷⁾, in kleinen Portionen unter heftigem Rühren und gelegentlichem Kühlen mit Wasser von Raumtemperatur ein. Man achtete darauf, daß sich die Temperatur während des Eintragens ständig im Bereich von 25-30° bewegte. Nach Beendigung des Eintragens rührte man die Mischung noch 12 Stdn. bei Raumtemperatur. Dann wurde das Mangandioxid abgesaugt und mit insgesamt 500 ml Benzol gründlich ausgewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden zusammen i. Vak. eingedampft. Die Destillation bei 14 mm und 160-161° erbrachte 29 g (76 % d. Th.) fast farbloses Öl, n_D^{20} : 1,550. (Lit. Kp_{12} : 160-161° ⁴⁶⁾). Dünnschichtchromatographisch war das Öl einheitlich. Nach Besprühen mit Reagens 1 sah man mit Fließmittel 3 einen rosa Fleck, R_F 0,51, der unter der UV-Lampe violett erschien.

18,35 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,444 ml n/10 HClO_4

16,4 mg Substanz (in Eisessig): 1,324 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ (127,19)

Ber. Äquivalentgewicht: 127,2

Gef. Äquivalentgewicht: 127,0 (Acetanhydrid)

123,9 (Eisessig)

Das Semicarbazon der Substanz schmolz von $204-205^\circ$ unter heftiger Gasentwicklung, wurde dann wieder fest und schmolz von $221,5-224^\circ$ erneut unter Aufschäumen.

6-[3-Diäthylamino-propen-(2)-yliden-(1)]-amino-5,8-dimethoxy-
chinaldin-methosulfat (XVII)

42,4 g (0,335 Mol) frisch destilliertes 3-Diäthylamino-acrolein versetzte man mit 42,2 g (0,335 Mol) frisch destilliertem Dimethylsulfat. Dabei trat starke Erwärmung auf und aus der Mischung bildete sich das Addukt XVI als dunkelrotes, dickes Öl.

13,2 g (0,06 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden in 100 ml mit K_2CO_3 gesättigtem Spiritus gelöst und mit 300 ml Äther versetzt. Die Lösung wurde in 10,1 g (0,04 Mol) Addukt XVI eingerührt. Nach etwa 10 Min. begann

sich ein rötliches Produkt abzuscheiden. Anderentags nutschte man die orangegelben Nadeln ab und wusch sie erst mit Äther/Spiritus, 40+10, und dann mit 50 ml Äther. Man erhielt 16,2 g (92 % d. Th.) Substanz vom Schmp. 198-202°. 1 g der erhaltenen Substanz wurde in 20 ml Spiritus gelöst und mit einer Spatelspitze Kohle gekocht. Das Filtrat versetzte man mit 50 ml Äther und stellte zur Kristallisation beiseite. Man erhielt 0,7 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 199°. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,6, Fließmittel 6.

15,35 mg Substanz (in Eisessig): 0,342 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (439,54)

Ber. Äquivalentgewicht: 439,5

Gef. Äquivalentgewicht: 439,1

6-[3-Diäthylamino-propen-(2)-yliden-(1)]-amino-5,8-dimethoxy-
chinaldin (XVIII)

14,8 g (0,034 Mol) XVII löste man in 50 ml Wasser und setzte 300 ml 5 prozent. KOH zu. Die Schiff'sche Base wurde 4 mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroform-extrakte trocknete man über wasserfreiem Natriumsulfat.

Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft. Den öligen Rückstand löste man in 25 ml Benzol und setzte 70 ml Petroläther zu. Anderentags saugte man die Kristalle ab und trocknete sie an der Luft. Man erhielt 10,8 g (97 % d. Th.) braungelbe, etwas klebrige Nadeln vom Schmp. 116-118°. Eine Probe der Substanz aus etwas Benzol/Benzin, 1+1, umkristallisiert schmolz von 117-118°. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,79, Fließmittel 6; R_F 0,28, Fließmittel 3.

14,50 mg Substanz (in Eisessig): 0,885 ml n/10 $HClO_4$

15,10 mg Substanz (in Acetonitril):

1. Umschlagspunkt: 0,460 ml n/10 $HClO_4$

2. Umschlagspunkt: 0,949 ml n/10 $HClO_4$

$C_{19}H_{25}N_3O_2$ (327,43)

Ber. Äquivalentgewicht: 327,4

Gef. Äquivalentgewicht: 327,7 (Eisessig)

328,2 (Acetonitril)

159,1 (Ber. 163,7)

6-(3'-Diäthylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XIX)

1 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$ -Katalysator wurde in 50 ml Methanol suspendiert und bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach

Zugabe von 6,54 g (0,02 Mol) Schiff'sche Base XVIII wurde unter Normaldruck hydriert. Die Hydrierung verfolgte man dünnsschichtchromatographisch. Nach 2 1/2 Stdn. war das Ausgangsprodukt vollkommen hydriert. Den Katalysator filtrierte man über eine 4 cm hohe Schicht von Celite 503 ab und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Den braunen, öligen Rückstand löste man in Eisessig/Wasser, 5+25, und extrahierte den größten Teil des abhydrierten Amins X 3 mal mit je 50 ml Chloroform. Die essigsäure Lösung machte man danach mit Natronlauge stark alkalisch und extrahierte das Reduktionsprodukt im Scheidetrichter 4 mal mit je 50 ml Benzol. Dünnsschichtchromatographisch zeigten sowohl die Chloroformextrakte als auch die Benzolextrakte XIX neben X an. Die Benzolextrakte wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf etwa 20 ml eingeeengt. Die benzolische Lösung wurde auf eine Säule mit saurem Aluminiumoxid (Fa. GIULINI) gegossen. Eluiert wurde zunächst mit Benzol, bis der Durchlauf nur noch schwach gefärbt war, dann mit Benzol/Chloroform, 1+1, und schließlich mit Methanol. Das Eluat fing man anfangs in 10 ml Portionen auf, später in Portionen von etwa 25 ml. Die einzelnen Fraktionen wurden dünnsschichtchromatographisch untersucht. Sämtliche Fraktionen, welche neben XIX noch X enthielten, wurden mit den weiter oben erhaltenen Chloroformextrakten vereinigt, i. Vak. eingedampft, in Benzol aufgenommen und erneut, wie beschrieben chromatographiert. Sämtliche Fraktionen, welche nur hydriertes Produkt enthielten, wurden i. Vak. eingedampft. Um die Lösungsmittel-

reste zu verjagen, wurde im siedenden Wasserbad noch 15 Min. Vakuum angelegt. Man erhielt 2,98 g (45 % d. Th.) braun-gelbes Öl. Dünnschichtchromatographisch war es einheitlich: R_F 0,53, Fließmittel 3.

Alle Fraktionen, welche neben X noch XIX enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zu 2 g braunem Öl (30 % d. Th.) eingedampft.

Für die Analyse versetzte man 0,5 g 1,5-Naphthalin-disulfonsaures Salz mit 25 ml H_2O und tropfte etwas 2n HCl zu, bis eine klare Lösung entstanden war. Dann wurde mit 10 ml 10nNaOH die Base ausgefällt und im Scheidetrichter 5 mal mit 10 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte wusch man mit etwas gesättigter NaCl-Lösung und trocknete anschließend über wasserfreiem Na_2SO_4 . Die Benzollösung filterte man über eine Schicht von basischem Aluminiumoxid (Fa. GIULINI), 1 cm x 1,2 cm Ø, und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Der braune, ölige Rückstand wurde i. Vak. 12 Stdn. über P_2O_5 bei 100° getrocknet. Dünnschichtchromatographisch war das Öl einheitlich: R_F 0,84, Fließmittel 2.

14,30 mg Substanz (in Eisessig): 0,863 ml n/10 $HClO_4$

12,91 mg Substanz (in Acetanhydrid):

1. Umschlagspunkt: 0,388 ml n/10 $HClO_4$

2. Umschlagspunkt: 0,761 ml n/10 $HClO_4$

4,37 mg Substanz (in Acetonitril):

1. Umschlagspunkt: 0,122 ml n/10 $HClO_4$

2. Umschlagspunkt: 0,260 ml n/10 $HClO_4$

$C_{19}H_{29}N_3O_2$ (331,47)

Ber. Äquivalentgewicht: 331,5

Gef. Äquivalentgewicht: 331,2 (Eisessig)

333,2 (Acetanhydrid)

169,3 (Ber. 165,7)

367,7 (Acetonitril)

167,9 (Ber. 165,7)

Erfolglose Versuche zur Darstellung eines einheitlichen

Hydrierungsproduktes:

1. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Spiritus bei 20° . Nach 60 Stdn. ist noch Schiff'sche Base vorhanden.
2. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Methanol bei 50° .
3. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Isopropanol bzw. Butanol.
4. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Tetrahydrofuran.
5. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Tetrahydrofuran/Methanol, 50+5, bei -50° .
6. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Dioxan/Methanol, 25+10, bei 0° .
7. Durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol.
8. Durch katalytische Hydrierung mit PtO_2 in Tetrahydrofuran, bzw. wasserfreiem Tetrahydrofuran.

Bei allen Reduktionsversuchen konnte die Abspaltung der Seitenkette nicht verhindert werden.

Naphthalin-1,5-disulfonaures Salz von XIX

2,98 g (9 mMol) Base löste man in 20 ml Methanol und versetzte mit einer Lösung von 2,59 g (9 mMol) 1,5-Naphthalin-disulfonsäure in 20 ml Methanol. Nach kurzer Zeit fiel das Salz aus. Man versetzte, zur Lösung des Niederschlages, mit 5 ml Wasser, kochte mit einer Spatelspitze Carboraffin C auf und dampfte das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wurde 24 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Man erhielt 5,2 g (93 % d. Th.) dunkelrotes, kristallines Pulver 139/162. Das Salz sintert bei 125° , färbt sich dann allmählich schwarz und beginnt oberhalb 230° sich zu zersetzen.

Versuch zur selektiven Ausfällung des Hydrierungsproduktes mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure aus dem Gemisch mit dem abhydrierten Grundkörper: 2 g (6 mMol) eines angefallenen Gemisches von viel XIX mit wenig X löste man in 20 ml Methanol und versetzte mit einer Lösung von 1,4 g (4,85 mMol) 1,5-Naphthalin-disulfonsäure in Methanol. Den Niederschlag brachte man, durch tropfenweise Zugabe von Wasser, in Lösung, kochte mit Kohle auf und stellte das Filtrat beiseite. Am nächsten Tag saugte man den roten, kristallinen Niederschlag ab. Man erhielt 1,2 g (32,4 % d. Th.) Salz, welches dünnschichtchromatographisch weniger X als das Ausgangsgemisch enthielt.

6-(Pyrrolidino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXI)

4,8 g (22 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 2,16 g (10 mMol) 1,4-Dibrom-butan in 50 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach 3 Stdn. konnte man dünnschichtchromatographisch neben dem Ausgangsprodukt einen Hauptfleck und noch 4 Nebenflecke mit R_F 0,25; R_F 0,29; R_F 0,35 und R_F 0,57 beobachten, welche mit Fortschreiten der Reaktion wieder verschwanden. Nach dem Erkalten wurde der gelbbraune Niederschlag, bei welchem es sich um das Hydrobromid von X handelte, abfiltriert und mit etwas Spiritus gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt und mit 0,3 l Äther versetzt, wobei sich ein rotes Öl abschied, welches sich beim Verreiben mit dem Glasstab verfestigte. Dünnschichtchromatographisch war noch X zu erkennen. Den, von der Mutterlauge abgetrennten, Rückstand löste man in 40 ml Spiritus, versetzte mit 0,2 l Äther und schüttelte die Lösung mit 0,1 l 5 prozent. Kaliumkarbonatlösung. Die Ätherphase wurde mit der oben erhaltenen Mutterlauge vereinigt. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in etwa 50 ml Benzol gelöst und über eine Säule mit saurem Aluminiumoxid, 6 cm x 2,7 cm Ø, filtriert, welche mit 0,4 l Benzol gewaschen wurde. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Benzin/Benzol, 75+5, und erhielt 1,2 g (44 % d. Th.) orangegelbe Plättchen vom Schmp. 119,5-122°. Dünnschichtchromatographisch war nur ein gelber Fleck zu sehen, welcher sich an der Luft rasch braun färbte: R_F 0,67, Fließmittel 2.

17,2 mg Substanz (in Acetanhydrid):

1. Umschlagspunkt: 0,631 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,300 ml n/10 HClO_4

16,3 mg Substanz (in Acetonitril): 0,604 ml n/10 HClO_4

18,8 mg Substanz (in Eisessig):

1. Umschlagspunkt: 0,724 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,364 ml n/10 HClO_4

26,2 mg Substanz (in Nitromethan):

1. Umschlagspunkt: 0,968 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,948 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272,35)

Ber. Äquivalentgewicht: 272,35

Gef. Äquivalentgewicht: 272,5 (Acetanhydrid)

132,4 (Ber. 136,2)

269,8 (Acetonitril)

259,7 (Eisessig)

138,0 (Ber. 136,2)

270,6 (Nitromethan)

134,5 (Ber. 136,2)

Eine Molekulargewichtsbestimmung⁺) mit zwei verschiedenen Konzentrationen der Substanz in Chloroform gemessen, erbrachte ein MG von 272 bzw. 277.

+) Die Molekulargewichtsbestimmung wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg mit einem Dampfdruckosmometer der Fa. MECHROLAB durchgeführt, wofür ich Herrn Priv. Doz. Dr. H. Hofmann besonders danke.

2,18 g (0,01 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin wurden mit 10,8 g (0,05 Mol) 1,4-Dibrom-butan in 25 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde, wie beim vorangehenden beschrieben, aufgearbeitet. Man kristallisierte den Rückstand, welcher nach Eindampfen des Eluates anfiel, jedoch aus 20 ml Benzin aus und erhielt 0,3 g (11 % d. Th.) goldgelbe, glänzende Schuppen vom Schmp. 121-122°. Ein Gemisch mit der vorstehend erhaltenen Substanz schmolz ohne Depression. Dünnschichtchromatographisch war, wie vorstehend beschrieben, nur ein gelber Fleck zu sehen.

Umsetzung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit
N,N'-Bis[2-chlor-äthyl]-piperazin (XXIII) und Hydrochlorid

Eine Mischung, bestehend aus 4,26 g (15 mMol) N,N'-Bis-[2-chlor-äthyl]-piperazin-Dihydrochlorid, welches man aus Piperazin über N,N'-Bis[2-hydroxy-äthyl]-piperazin ⁴⁸⁾ nach C o n n o r s und Mitarbeiter ⁴⁹⁾ dargestellt hatte, 9,81 g (45 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X), 10 ml Dimethylformamid und 20 ml Wasser erhitzte man 4 Stdn. unter Rühren im siedenden Wasserbad am Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde in 0,4 l eiskühlte, 2 prozent. Natronlauge eingegossen. Den gelbgrünen Niederschlag nutschte man ab, wusch ihn zuerst mit Wasser gut aus und anschließend einmal

mit 10 ml Aceton und zweimal mit je 20 ml Äther. Nach dem Trocknen bei 100° erhielt man 1,4 g gelbbraunes Pulver vom Schmp. $258-261^{\circ}$. Die Substanz zeigte dünnschichtchromatographisch in Chloroform/Triäthylamin, 10+2, nur einen orangeroten Fleck, R_F 0,64, mit Sprühreagens 2. Die Substanz ist, außer in Chloroform, in den laborüblichen Lösungsmitteln unlöslich; diese Lösung fluoresziert blaugrün im UV-Licht.

Analyse 1)

18,2 mg Substanz in heißem Acetanhydrid gelöst, Indikator Malachitgrün: 1,23 ml n/10 $HClO_4$

Für weitere analytische Untersuchungen löste man etwa 1 g des weiter unten beschriebenen Hydrochlorids in wenig Wasser, machte mit Natronlauge alkalisch und extrahierte die Base zweimal mit 20 ml Chloroform. Die Chloroformextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und über eine Säule mit Aluminiumoxid, 5 cm x 1,6 cm $\varnothing$, filtriert und das Filtrat nochmals über eine gleichgroße Säule aus saurem Aluminiumoxid gegeben. Man eluierte mit etwa 30 ml Chloroform und dampfte das Eluat auf etwa 5 ml ein. Die erhaltene Lösung versetzte man mit 10 ml Acetonitril, kochte kurz auf und stellte zur Abscheidung der Substanz den Kolben beiseite. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mehrere Stdn. im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Man erhielt eine gelbbraune, pulverige Substanz, welche bei 248° sinterte und von $250-252^{\circ}$ schmolz, ab 253° trat Zersetzung ein. Die Substanz zeigte dünnschichtchromatographisch nur einen gelben Fleck mit R_F 0,64. Fließmittel: Chloroform/Triäthylamin, 10+2.

Analyse 2)

Die Molekulargewichtsbestimmung ⁺) in Chloroform mit einem Dampfdruckosmometer erbrachte ein MG von 888.

Analyse 3)

19,49 mg Substanz (in Eisessig): 1,31 ml n/10 HClO_4

Analyse 4)

15,06 mg Substanz (in Nitrobenzol):

1. Umschlagspunkt: 0,748 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,018 ml n/10 HClO_4

Analyse 5)

EW: 29,87 mg Substanz: 11,20 ml n/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ⁺⁺)

+) Für die Bestimmung des Molekulargewichtes bin ich Herrn
Priv. Doz. Dr. H. Hofmann sehr zu Dank verpflichtet.

++) Ausführung nach L. Gattermann, Die Praxis des org. Chemikers, 74 (1959), 39. Aufl., Walter Gruyter Vlg., Berlin.

Zusammenstellung der Analysenresultate der basischen Substanz:

XXIII: $C_{32}H_{42}N_6O_4$ (574,74)

XXIV: $C_{48}H_{74}N_{10}O_6$ (887,2)

Ber.:	Äquivalentgewicht	Mol. Gew.	OCH ₃
XXIII:	4N von 6 titrierbar	575	21,6 %
XXIV:	6N von 10 titrierbar	887	14,0 %
Gef.: 1)	589 884		
2)		888	
3)	595 892		
4)	592 885		
5)			19,5 %

Erfahrungsgemäß wird die zu schwach basische 6-Amino-Gruppe in 6-Aminochinolinverbindungen mit Perchlorsäure nicht erfaßt, weshalb für XXIII nur 4 basische N von insgesamt 6N anzunehmen waren. Beim Formelvorschlag XXIV mußte zusätzlich die an und für sich experimentell nicht gestützte Annahme gemacht werden, daß nur 6N von insgesamt 10N titrierbar wären.

Bei der "Methoxylbestimmung" mit N,N'-Bis-[2-hydroxy-äthyl]-piperazin wurden für 28,03 mg Substanz 1,096 ml 0,1n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung verbraucht, woraus sich ein fiktiver Methoxylgehalt von 2,0 % errechnete, der vermutlich darauf beruht, daß mit kochender Jodwasserstoffsäure Äthyljodid gebildet wird und in der Zeisel-Apparatur überdestilliert wird.

Hydrochlorid der Substanz:

0,7 g Substanz löste man in 10 ml konz. Salzsäure auf. Das Filtrat versetzte man tropfenweise mit Wasser, bis ein dicker Kristallbrei entstanden war. Die Mischung wurde im Eisbad gut gekühlt und dann scharf abgesaugt. Man wusch zweimal mit je 5 ml Aceton und dann zweimal mit je 10 ml Äther. Das Salz trocknete man 1 Stde. bei 100° und anschließend noch 40 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 100° . Man erhielt 0,8 g tiefrotes Hydrochlorid, welches bei 202° unter Zersetzung schmolz. Dem Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform/Triäthylamin, 10+2, nach war die Substanz unverändert einheitlich mit R_F 0,64 geblieben. An der Luft tritt durch Wasseraufnahme Aufhellung des Hydrochlorids ein. Eine Probe des Hydrochlorids ließ man einige Tage an der Luft liegen, damit es sich mit Wasser sättigen konnte und bestimmte dann nach Karl-Fischer einen Wassergehalt von 15,6 %.

Analyse 1)

98,2 mg des getrockneten Hydrochlorids: 5,18 ml n/10 AgNO_3

Analyse 2)

25,20 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

1,433 ml n/10 HClO_4

XXIII: $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4 \times 4\text{HCl}$ (720,6)

XXIV: $\text{C}_{48}\text{H}_{74}\text{N}_{10}\text{O}_6 \times 6\text{HCl}$ (1106)

Ber.:	Äquiv. Gew.	Cl %
XXIII	720	19,55
XXIV	1106	19,78

Gef.: 1) 18,7

2) 704

1056

3.4 Acylierung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin

Bernsteinsäure-mono-[5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(6)-amid] (XXV)

In eine Lösung von 8,72 g (0,04 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) in 40 ml Chloroform rührte man eine Suspension von 4 g (0,04 Mol) Bernsteinsäureanhydrid in 100 ml siedendem Chloroform ein. Anschließend erhitzte man die Mischung etwa 5 Min., bis sie vorübergehend klar war, kurz darauf schied sich ein gelber Niederschlag ab. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht. Der Rückstand wurde zweimal mit 20 ml Chloroform, anschließend noch mit 50 ml Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 11,7 g (92 % d. Th.) hellgelbes Pulver. Eine Probe sinterte bei 210° und schmolz von 211-212°. Beim Versetzen einer wässrigen Lösung der Substanz mit Bikarbonat, entwickelte sich sofort CO₂.

25,0 mg Substanz (in Eisessig):	0,783 ml n/10 HClO ₄
23,9 mg Substanz (in Acetanhydrid):	0,780 ml n/10 HClO ₄

C₁₆H₁₈N₂O₅ (318,34)

Ber. Äquivalentgewicht: 318,3

Gef. Äquivalentgewicht: 319,2 (Eisessig)

320,8 (Acetanhydrid)

Bernsteinsäure-methylester-mono-[5,8-dimethoxy-2-methyl-
chinolyl-(6)-amid] (XXVI)

3,18 g (0,01 Mol) XXV wurden in Methanol/Wasser, 90+10, gelöst und unter Umschwenken portionsweise mit einer ätherischen Diazomethanlösung, welche man in bekannter Weise ⁵⁰⁾ aus Nitrosomethylharnstoff durch Unterschichten mit Kalilauge darstellte, solange versetzt, bis weiterer Zusatz von Diazomethanlösung keine Stickstoffentwicklung mehr zur Folge hatte. Nach einstündigem Stehen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand nahm man in 0,1 l Chloroform auf und wusch 3 mal mit je 50 ml 2 prozent. Bikarbonatlösung. Die Chloroformphase trocknete man über wasserfreiem Natriumsulfat, engte anschließend auf etwa 10 ml ein und versetzte mit 50 ml Äther. Nach kurzer Zeit begann der Ester auszukristallisieren. Nach mehrstündigem Stehen nutschte man die Kristalle ab und wusch mit 10 ml Äther. Man erhielt 2,0 g (60 % d. Th.) hellbraune Kristallnadeln vom Schmp. 140-143°. Dünnschichtchromatographisch sah man mit dem Fließmittel 3, nach Besprühen mit Reagens 1, einen rosa Fleck mit R_F 0,74.

27,4 mg Substanz (in Eisessig): 0,832 ml n/10 HClO_4

16,3 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,490 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (332,36)

Ber. Äquivalentgewicht: 332,4

Gef. Äquivalentgewicht: 329,2 (Eisessig)

332,7 (Acetanhydrid)

4 DARSTELLUNG VON 6-(ω' -AMINO-ALKYLAMINO)-5,8-DIMETHOXY-

CHINALDINEN

4.1 N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimide

Phthalimid-Kalium ²⁸⁾: In eine Lösung von 80 g (0,54 Mol) Phthalimid in 500 ml Pyridin wurde bei 0° unter Rühren eine Lösung von 36 g (0,64 Mol) KOH in 20 ml Wasser und 180 ml Spiritus eingetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde abgenutscht. Den Nutscheninhalt wusch man einmal mit 150 ml Spiritus und anschließend noch mit 150 ml Äther. Das Produkt wurde bei Raumtemperatur getrocknet und roch nur schwach nach Pyridin. Man erhielt 97 g (96 % d. Th.) weiße, glänzende Kristallplättchen.

Ein gekauftes, stechend riechendes Handelsprodukt erwies sich als ungeeignet für die Alkylierung, obwohl bei der Titration mit Perchlorsäure ein Äquivalentgewicht von 188,5 gefunden wurde, berechnet 185,2.

N-[2-Bromäthyl]-phthalimid (XXVIIa) ²⁵⁾

37 g (0,2 Mol) Phthalimid-Kalium wurden mit einer Mischung aus 100 g (0,54 Mol) Dibromäthan und 0,3 l Dimethylformamid 24 Stdn. bei Raumtemperatur mit einem Mag-

netrührer intensiv gerührt. Man filtrierte ausgefallenes Kaliumbromid ab und dampfte i. Vak. ein. Der fast trockene Rückstand wurde mit 100 ml am Rückflußkühler erhitzten Schwefelkohlenstoff übergossen, wobei das 1,2-Diphthalimido-äthan ungelöst blieb. Aus der heiß filtrierten Lösung kristallisierten farblose, derbe Nadeln. Nach Absaugen und trocknen an der Luft blieben 38 g Produkt vom Schmp. $78-83^{\circ}$. Durch Einengen der Mutterlauge erhielt man noch 2,3 g Substanz vom Schmp. $81-84^{\circ}$, sodaß die Gesamtausbeute 40,3 g (79 % d. Th.) betrug. Als 1 g aus 1 l kochendem Wasser umgelöst wurden, erhielt man 0,3 g vom Schmp. $81,5-83,5^{\circ}$ (Lit. Schmp. $82-83,5^{\circ}$ ⁵¹). Dünnschichtchromatographisch war, nach Behandlung mit Joddämpfen, ein brauner Fleck zu sehen, der an der Luft schnell verblaßte: R_F 0,43, Fließmittel 4.

N-[3-Brompropyl]-phthalimid (XXVIIb)

18,6 g (0,1 Mol) Phthalimid-Kalium wurden mit einer Mischung aus 74 g (0,36 Mol) 1,3-Dibrom-propan und 75 ml Dimethylformamid 24 Stdn. bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Dann filtrierte man das ausgefallene Kaliumbromid ab und engte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein. Den Rückstand kochte man mit 0,2 l Ligroin auf, gab eine Spatelspitze Kohle zu und filtrierte im Heißwassertrichter.

Die aus dem erkalteten Filtrat abgenutschten und mit etwas Ligroin nachgewaschenen, an der Luft getrockneten, farblosen, glänzenden Nadeln wogen 18 g (67 % d. Th.) und schmolzen bei 70-73° (Lit. Schmp. 74°⁵²⁾). Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel 4 zeigte, nachdem man es Joddämpfen ausgesetzt hatte, einen braunen Fleck, der an der Luft rasch verblaßte: R_F 0,37.

N-[4-Brombutyl]-phthalimid (XXVIIc) 25)

In eine siedende Lösung von 64,8 g (0,3 Mol) 1,4-Dibrombutan, hergestellt aus Tetrahydrofuran⁵³⁾, in 250 ml Aceton wurden 27,8 g (0,15 Mol) Phthalimid-Kalium in 4 gleichen Portionen innerhalb von 4 Stdn. unter heftigem Rühren eingetragen. Dann wurde noch 24 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man das entstandene Kaliumbromid und das unlösliche 1,4-Diphthalimido-butan ab. Aus dem Filtrat wurden das Lösungsmittel und das überschüssige Dibrombutan i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand nahm man in 0,2 l Aceton auf und kochte mit einer Spatelspitze Kohle auf. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft. Den öligen Rückstand nahm man in 50 ml Äther auf und kristallisierte in der Kälte. Die Kristalle wurden mit 30 ml Äther gewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur wog man 17,8 g farblose Kristalle aus, welche von 65-75° schmolzen. Beim Einengen

der Mutterlauge fielen noch 9 g Produkt vom Schmp. 71-75° an, was einer Rohausbeute von 63 % d. Th. entspricht.

24,7 g des erhaltenen Rohproduktes kristallisierte man aus 0,3 l Ligroin. Nach dem Trocknen bei 50-60°, während mehrerer Stdn., wog die Substanz 22,5 g und schmolz von 77-79° (Lit. Schmp. 80,5° ⁵⁴). Das Dünnschichtchromatogramm zeigte mit dem Fließmittel 4, nach Behandlung mit Joddämpfen, einen braunen Fleck mit R_F 0,43.

Das N-[4-Chlorbutyl]-phthalimid ⁶⁴) wurde ebenfalls dargestellt. Für die Alkylierung ist aber die Bromverbindung günstiger.

N-[5-Brompentyl]-phthalimid (XXVIIId) ²⁵)

In eine siedende Mischung aus 100 g (0,435 Mol) 1,5-Dibrom-pentan ⁵⁶), dargestellt aus Tetrahydropyran ⁵⁵) über Dihydropyran, in 0,3 l Aceton wurden 42 g (0,23 Mol) Phthalimid-Kalium unter heftigem Rühren in 6 gleichen Portionen innerhalb von 5 Stdn. eingetragen. Anschließend erhitzte man noch 24 Stdn. am Rückfluß. Das Aceton wurde am Rotavapor abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des überschüssigen 1,5-Dibrom-pentans einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus dem Destillat gewann man das überschüssige 1,5-Dibrom-pentan zurück. Nach dem Erkalten goß man das überstehende Wasser vom Destillations-

rückstand ab und löste das gelbliche Produkt in 0,3 l heißem Methanol. Nach dem Erkalten filtrierte man das ungelöste 1,5-Diphthalimido-pentan ab und dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. Den Rückstand kristallisierte man aus 0,5 l Ligroin. Man erhielt 41 g (61 % d. Th.) farblose, dicke Nadeln vom Schmp. 58-61° (Lit. Schmp. 58-60° 57)). Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel 4 setzte man in einer Küvette Joddämpfen aus und beobachtete einen braunen Fleck mit R_F 0,48, der an der Luft rasch wieder verblaßte.

N-[6-Bromhexyl]-phthalimid (XXVIIe) 26)

69 g (0,37 Mol) Phthalimid-Kalium wurden mit 184 g (0,75 Mol) 1,6-Dibrom-hexan 58), hergestellt aus 1,6-Hexandiol, in 500 ml Dimethylformamid 18 Stdn. bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Das ausgefallene Kaliumbromid wurde abfiltriert und das Filtrat dampfte man i. Vak. ein. Der kristalline, etwas schmierige Rückstand wurde im Mörtel zur Entfernung der letzten Reste 1,6-Dibrom-hexan mit 0,2 l Petroläther verrieben. Den Rückstand löste man in 150 ml Schwefelkohlenstoff und filtrierte vom ungelösten 1,6-Diphthalimido-hexan ab. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 64 g (55 % d. Th.) weißes, kristallines Pulver vom Schmp. 55-57,5° (Lit. Schmp. 58° 26)). Das Dünnschicht-

schichtchromatogramm mit dem Fließmittel 4 zeigte, nach Behandlung mit Joddämpfen, einen braunen Fleck mit R_F 0,54, der an der Luft rasch verblaßte.

N-[7-Bromheptyl]-phthalimid (XXVIIIf) ²⁷⁾

100 g (0,39 Mol) 1,7-Dibrom-heptan (Fa. TH. SCHUCHARDT) und 18,5 g (0,1 Mol) Phthalimid-Kalium wurden, unter gelegentlichem Umschütteln, im Ölbad 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das braune Öl mit 150 ml Wasser versetzt und die Mischung zweimal mit 250 ml Benzol etwa 5 Min. lang ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolextrakte wurden dreimal mit 250 ml Wasser gewaschen. Das Benzol wurde im Wasserbad abdestilliert. Aus dem gelben, öligen Rückstand wurde unter 14 Torr, bei 129-131° das überschüssige 1,7-Dibrom-heptan abdestilliert; anschließend erhitzte man noch 1 Stde. lang auf 180°, zur Entfernung der restlichen Spuren 1,7-Dibrom-heptan. Der gelbbraune, ölige Destillationsrückstand wurde 12 Stdn. mit 0,5 l Ligroin geschüttelt. Vom ungelösten 1,7-Diphthalimido-heptan filtrierte man ab und dampfte das Ligroin i. Vak. ab. Man erhielt 28 g gelbes Öl, welches innerhalb 8 Tagen nicht kristallisierte. (Lit. Schmp. 34° ²⁷⁾). Das Dünnschichtchromatogramm im Fließmittel 4, zeigte, nach Behandlung mit Joddämpfen, 3 braune Flecke. Einen Hauptfleck, R_F 0,6; einen Nebenfleck mit R_F 0,14, bei

welchem es sich vermutlich um 1,7-Diphthalimido-heptan handelte und einen weiteren Nebenfleck mit R_F 0,39, von 1,7-Dibrom-heptan. Zur Entfernung des 1,7-Diphthalimido-heptans löste man 1 g des gelben Öles in 30 ml Benzol und filtrierte über eine Säule mit Aluminiumoxid, 6 cm x 1,7 cm Ø. Die Säule wurde mit 30 ml Benzol gewaschen. Nach dem Eindampfen der Filtrate erhielt man ein fast farbloses Öl, welches innerhalb von 8 Tagen keine Kristallisationsneigung zeigte.

N-[8-Bromooctyl]-phthalimid (XXVIIg)

100 g (0,37 Mol) 1,8-Dibrom-octan (Fa. TH. SCHUCHARDT) und 18,5 g (0,1 Mol) Phthalimid-Kalium wurden 6 Stdn. bei 150° am Steigrohr erhitzt. Die erkaltete, braune, ölige Flüssigkeit wurde mit 150 ml Wasser versetzt. Das Gemisch schüttelte man zweimal mit 1/4 l Benzol aus. Die Benzol-extrakte wurden dreimal mit 1/4 l Wasser gewaschen. Das Benzol wurde abdestilliert. Aus dem Öl wurde i. Vak. unter 13 Torr zwischen 140° und 145° das überschüssige 1,8-Dibrom-octan abdestilliert. Anschließend erhitzte man noch 1 Stde. auf 180° zur Entfernung der restlichen Spuren von 1,8-Dibrom-octan. Als Destillationsrückstand erhielt man 32 g braunes Öl, welches nach 1 Stde. kristallin erstarrt war. Man löste den Kristallkuchen in 100 ml Schwefelkohlenstoff

und schüttelte einige Minuten mit 1 g Kohle. Aus dem Filtrat ließ man den Schwefelkohlenstoff abdunsten und nahm den gelben, öligen Rückstand in 0,2 l heißem Methanol auf und versetzte die Lösung mit 10 ml Wasser. Man erwärmte, bis die milchige Trübung verschwunden war und ließ im Kühlschrank kristallisieren. Das Produkt wurde abgenutscht, zweimal mit 20 ml kaltem Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 18 g (53 % d. Th.) weißes, amorphes Pulver vom Schmp. 51-53° (Lit. Schmp. 54-55°³⁷⁾). Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 4, nach Behandlung mit Joddämpfen, ein, an der Luft rasch verblassender, brauner Fleck mit R_F 0,62 zu sehen.

N-[9-Bromnonyl]-phthalimid (XXVIIh)

100 g (0,35 Mol) 1,9-Dibrom-nonan (Fa. TH. SCHUCHARDT) und 18,5 g (0,1 Mol) Phthalimid-Kalium wurden am Steigrohr 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten versetzte man mit 150 ml Wasser und schüttelte die Mischung zweimal mit je 1/4 l Benzol aus. Die Benzolextrakte wurden dreimal mit je 1/4 l Wasser gewaschen. Das Benzol wurde abdestilliert und der braune, ölige Rückstand zur Entfernung des überschüssigen 1,9-Dibrom-nonans einer Vakuumdestillation unterworfen. Dieses ging bei 13 Torr zwischen 146 und 152° über. Anschließend erhitzte man noch 1 Stde. lang auf 180° zur

Entfernung der letzten Spuren von 1,9-Dibrom-nonan, wonach 34 g braunes Öl zurückblieben. Dieses nahm man in 100 ml Schwefelkohlenstoff auf und schüttelte die Lösung einige Minuten mit 1 g Kohle. Die Kohle filtrierte man ab und wusch Kolben und Filter mit 25 ml Schwefelkohlenstoff. Das Lösungsmittel wurde aus den Filtraten abgedunstet. Den gelben, öligen Rückstand löste man in 0,5 l Methanol, versetzte die Lösung bis zur eben beginnenden Trübung langsam mit etwa 10 ml Wasser und stellte zur Kristallisation in den Kühlschrank. Nach 12 Stdn. wurde abgutscht, der braune Niederschlag auf einer Tonplatte ausgestrichen und bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 6 g weißgraues Pulver vom Schmp. 34,5-36,5° (Lit. Schmp. 37,5°⁵⁹). Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 4, nach Behandlung mit Joddämpfen, ein brauner Fleck mit R_F 0,65 zu sehen, welcher an der Luft rasch verblaßte. Die methanolische Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand angeimpft. Es bildeten sich 19 g weißes, breiartiges Produkt, welches man zur Alkylierung einsetzen konnte.

N-[10-Bromdecyl]-phthalimid (XXVIIIi)

100 g (0,33 Mol) 1,10-Dibrom-decan (Fa. TH. SCHUCHARDT) und 18,5 g (0,1 Mol) Phthalimid-Kalium wurden am Steigrohr 6 Stdn. auf 150-160° erhitzt, wobei man magnetisch rührte.

Zu Beginn der Reaktion stieg die Badtemperatur für etwa 1/2 Stde. auf 180° . Nach dem Erkalten versetzte man mit 150 ml Wasser und schüttelte die Mischung zweimal mit je 1/4 l Benzol aus. Die vereinigten Benzolextrakte wurden dreimal mit je 1/4 l Wasser gewaschen. Das Benzol wurde i. Vak. abgedampft und aus dem Rückstand das überschüssige 1,10-Dibrom-decan unter 17 Torr zwischen 165 und 175° abdestilliert. Anschließend wurde noch 1 Stde. auf 180° erhitzt, um die restlichen Spuren von 1,10-Dibrom-decan zu vertreiben. Als Rückstand verblieben 36 g dunkelbraunes Öl, welches innerhalb 1 Stde. bei Raumtemperatur zu einer grauen Masse erstarrte. Diese löste man in 150 ml kaltem Schwefelkohlenstoff auf und schüttelte einige Minuten mit 1 g Kohle. Die Kohle wurde abfiltriert, der Kolben und der gallertartige Filterrückstand zweimal mit je 50 ml Schwefelkohlenstoff gewaschen. Der Schwefelkohlenstoff wurde aus den Filtraten abgedunstet, der Rückstand in 350 ml Methanol gelöst und in der Hitze nochmals mit 1 g Kohle behandelt. Das Filtrat versetzte man vorsichtig mit etwa 20 ml Wasser, erhitzte bis zum Verschwinden der aufgetretenen, milchigen Trübung und ließ im Kühltisch kristallisieren. Das Produkt wurde scharf abgenutscht und zweimal mit 50 ml kaltem Methanol gewaschen. Nach 50stündigem Trocknen über P_2O_5 i. Vak. bei 20° erhielt man 25,5 g (69 % d. Th.) weißgraue Kristallnadeln vom Schmp. $58,5-60,5^{\circ}$ (Lit. Schmp. $62-63^{\circ}$ 37); 59° 60); $57-58^{\circ}$ 61)). Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 4, nach Behandlung mit Joddämpfen ein brauner Fleck mit R_F 0,67 zu

sehen, welcher an der Luft rasch verblaßte.

N-[4-Brom-4-methyl-butyl]-phthalimid (XXX) ²⁹⁾

1,4-Dibrom-1-methyl-butan ⁶²⁾: In eine siedende Lösung von 50 g (0,59 Mol) 2-Methyl-tetrahydrofuran und 300 ml 48 prozent. HBr wurden vorsichtig 200 g konz. Schwefelsäure eingetropft. Anschließend erhitzte man noch 6 Stdn. am Rückfluß. Aus dem schwarzbraunen Reaktionsgemisch wurden 600 ml mittels Wasserdampf überdestilliert. Die schwere Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand mit der Hauptmenge vereinigt, über Kalziumchlorid getrocknet und anschließend einer Vakuumdestillation unterworfen. Die unter 16 und 17 mm bei 86-88° übergehende Fraktion wurde aufgefangen. Man erhielt 86,1 g (63,5 % d. Th.) farbloses, öliges Produkt, welches sich beim Stehen am Licht dunkel färbte. n_D^{20} : 1,508 (Lit. n_D^{20} : 1,5075 ⁶²⁾).

Mit KBr und Schwefelsäure ⁶³⁾ wurde eine geringere Ausbeute erreicht.

85 g (0,37 Mol) 1,4-Dibrom-1-methyl-butan, wurden mit 46,3 g (0,25 Mol) Phthalimid-Kalium in 0,5 l Aceton unter heftigem Rühren 24 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man vom ausgefallenen Kaliumbromid ab und destillierte das

Lösungsmittel ab. Das überschüssige Dibrom-pentan wurde mit Wasserdampf übergetrieben. Nach dem Erkalten wurde das überstehende Wasser abgegossen und die restlichen Wasserspuren i. Vak. abgedampft. Man erhielt ein gelbes Öl, aus welchem sich beim Erkalten wenig farblose Kristallnadeln abschieden. Die Kristallnadeln wurden abgesaugt. Das gelbliche Öl wog 51,5 g (69 % d. Th.). Dünnschichtchromatographisch zeigte es im Fließmittel 4, nach der Behandlung mit Joddämpfen, neben dem Hauptfleck mit R_F 0,47, einen Nebenfleck mit R_F 0,07, vermutlich 1,4-Diphthalimido-1-methyl-butan. Nach längerem Stehen trat eine weiße Trübung auf. Man nahm deshalb 34 g Öl in 100 ml Benzol auf, filterte über eine Säule mit Aluminiumoxid, 14 cm x 3,6 cm Ø, und wusch anschließend mit 0,4 l Benzol nach. Beim Eindampfen blieben 32,5 g schwach gelb gefärbtes Öl zurück, welches auch nach längerem Stehen nicht trüb wurde, und in dem dünnschichtchromatographisch nur noch ein sehr schwacher Fleck mit R_F 0,07 zu sehen war.

4.2 Umsetzung von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin mit

N-[ω -Brom-alkyl]-phthalimiden

6-(2'-Phthalimido-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIa)

21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 12,7 g (0,05 Mol) N-[2-Brom-äthyl]-phthalimid (XXVIIa) in 75 ml Spiritus 72 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, der Filtrerrückstand mit 100 ml 5 prozent. Kaliumkarbonatlösung versetzt und 3 mal mit 50 ml warmem Chloroform ausgeschüttelt. Die Ausschüttungen wurden i. Vak. zur Trockene eingedampft. Den Rückstand kristallisierte man nach Kochen mit einer Spatelspitze Kohle aus Spiritus/Chloroform, 125+25. Der gelbrote, aus feinen Nadelchen bestehende Kristallbrei wurde abgutscht, der Filtrerrückstand mit 50 ml Spiritus gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 10,0 g (51 % d. Th.) rötlich-gelbe, filzige Kristallnadeln vom Schmp. 206-208°. Eine Probe, aus Benzol/Ligroin, 20+5, kristallisiert, ergab orangerote, würfelförmige Kristalle vom Schmp. 207-209°. Dünnschichtchromatographisch war nur ein Fleck zu sehen: R_F 0,58, Fließmittel 2; R_F 0,28, Fließmittel 5.

17,3 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,441 ml n/10 $HClO_4$

23,2 mg Substanz (in Eisessig) : 0,593 ml n/10 $HClO_4$

14,5 mg Substanz (in Nitromethan) : 0,369 ml n/10 $HClO_4$

$C_{22}H_{21}N_3O_4$ (391,43)

Ber. Äquivalentgewicht: 391,4

Gef. Äquivalentgewicht: 392,2 (Acetanhydrid)

391,4 (Eisessig)

393,2 (Nitromethan)

6-(3'-Phthalimido-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIb)

16,5 g (75 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 10,0 g (37,4 mMol) N-[3-Brom-propyl]-phthalimid (XXVIIb) in 50 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gab man unter Umschwenken insgesamt 150 ml Äther in kleinen Portionen zu. Nach 10 Min. wurde vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0,1 l 5 prozent. Kaliumkarbonatlösung geschüttelt und die organische Phase sofort i. Vak. auf ca. 100 ml eingeengt. Den Kolben brachte man in einen Kühlschrank und nutschte nach 5 Stdn. den entstandenen Niederschlag scharf ab. Der Filterrückstand wurde mit 25 ml Spiritus und anschließend mit 50 ml Äther gewaschen. Man erhielt 8 g gelbes, amorphes Produkt, welches von 128-136° schmolz. Dieses wurde in 50 ml heißem Spiritus gelöst und zur Kristallisation 12 Stdn. in den Kühlschrank gestellt. Man erhielt 7,5 g (49 % d. Th.) Substanz vom Schmp. 134-136° zurück. 1 g Substanz erneut aus Benzol/Cyclohexan, 10+10, kristalli-

siert, ergab 0,7 g gelborangene, filzige Nadelchen, welche nach 24stünd. Trocknen bei 100° von 136-137° schmolzen. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz rein: R_F 0,59, Fließmittel 2; R_F 0,29, Fließmittel 5.

23,49 mg Substanz (in Eisessig): 0,576 ml n/10 $HClO_4$
21,3 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,522 ml n/10 $HClO_4$
27,75 mg Substanz (in Acetonitril): 0,683 ml n/10 $HClO_4$

$C_{23}H_{23}N_3O_4$ (405,46)

Ber. Äquivalentgewicht: 405,46

Gef. Äquivalentgewicht: 407,1 (Eisessig)

407,9 (Acetanhydrid)

406,4 (Acetonitril)

6-(4'-Phthalimido-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIc)

43,6 g (0,2 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 28,2 g (0,1 Mol) N-[4-Brom-butyl]-phthalimid (XXVIIc) in 150 ml Spiritus 72 Std. am Rückfluß gekocht. Aus der erkalteten Lösung wurde das Hydrobromid des überschüssigen Ausgangsproduktes X durch Zugabe von insgesamt 0,5 l Äther ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0,1 l 10 Prozent. Kaliumkarbonatlösung geschüttelt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 50 ml Äther extrahiert und

die Extrakte vereinigte man mit der Hauptmenge Äther. Der Äther wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus 75 ml Spiritus im Kühlschrank kristallisiert. Nach dem Abnutschen wurde der Filterrückstand mit 30 ml Spiritus gewaschen. Man erhielt 21,2 g (50 % d. Th.) gelbe Nadelchen. Dünnschichtchromatographisch war noch etwas Ausgangschinaldin X feststellbar. Nach Kristallisation aus 100 ml Spiritus unter Zusatz von Carboraffin C erhielt man 18,2 g Substanz vom Schmp. 141,5-142,5° zurück. 1 g der erhaltenen Kristallnadeln wurde nochmals aus Benzol/Ligroin, 15+15, unter Zugabe von Carboraffin C kristallisiert. Man erhielt 0,85 g hellgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 142,5-145°. Dünnschichtchromatographisch war nur ein gelber Fleck zu sehen: R_F 0,60, Fließmittel 2; R_F 0,34, Fließmittel 5.

22,3 mg Substanz (in Eisessig):	0,538 ml n/10 HClO_4
17,2 mg Substanz (in Acetanhydrid):	0,414 ml n/10 HClO_4
23,4 mg Substanz (in Acetonitril):	0,563 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (419,49)

Ber. Äquivalentgewicht: 419,5

Gef. Äquivalentgewicht: 414,7 (Eisessig)

415,4 (Acetanhydrid)

415,4 (Acetonitril)

6-(5'-Phthalimido-pentylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIId)

32,8 g (0,15 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin X wurden mit 22,2 g (0,075 Mol) N-[5-Brom-pentyl]-phthalimid (XXVIIId) in 75 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten ließ man 12 Stdn. stehen und saugte dann ab. Der Filterrückstand wurde zur Entfernung des Hydrobromids des überschüssigen Ausgangsproduktes X mit 1/4 l Wasser 1/2 Stde. gerührt, dann wurde filtriert. Den Filterrückstand wusch man zweimal mit je 50 ml Wasser und trocknete ihn bei 100°. Man erhielt 19 g (58 % d. Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 138-142,5°. 19 g des erhaltenen Produktes wurden aus 100 ml Spiritus nach Kochen mit etwas Carboraffin C kristallisiert. Man erhielt 16,5 g gelbbraune Kristalle zurück, welche von 142,5-144° schmolzen. 1 g aus Benzol/Benzin, 15+15, erneut kristallisiert, ergab den gleichen Schmp. Dünnschichtchromatographisch war nur ein gelber Fleck zu sehen: R_F 0,62, Fließmittel 2; R_F 0,41, Fließmittel 5.

22,99 mg Substanz (in Eisessig):	0,525 ml n/10 $HClO_4$
17,1 mg Substanz (in Acetonitril):	0,394 ml n/10 $HClO_4$
19,2 mg Substanz (in Acetanhydrid):	0,440 ml n/10 $HClO_4$
30,8 mg Substanz (in Nitromethan):	0,701 ml n/10 $HClO_4$

$C_{25}H_{27}N_3O_4$ (433,52)

Ber. Äquivalentgewicht: 433,52

Gef. Äquivalentgewicht: 437,7 (Eisessig)

Gef. Äquivalentgewicht: 434,1 (Acetonitril)

436,7 (Acetanhydrid)

439,5 (Nitromethan)

6-(6'-Phthalimido-hexylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIe)

21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 15,5 g (0,05 Mol) N-[6-Brom-hexyl]-phthalimid (XXVIIe) in 75 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung unter Umschwenken portionweise mit insgesamt 200 ml Äther versetzt. Vom entstandenen Niederschlag wurde nach 15 Min. abgesaugt. Das Filtrat wurde i. Vak. auf 100 ml eingeengt und zur Kristallisation beiseite gestellt. Nach dem Abnutschen und waschen mit 20 ml Spiritus wurde das gelbe Pulver im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Man erhielt 11 g Substanz vom Schmp. 159-163°. Diese wurde mit 150 ml Spiritus 10 Min. lang ausgekocht und nach dem Erkalten abgenutscht. Man erhielt 9,8 g (44 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 164-165,5°. Davon wurde 1 g aus 15 ml Benzol kristallisiert. Man erhielt 0,8 g Substanz vom Schmp. 165,5-167° zurück. Dünnschichtchromatographisch war das Produkt einheitlich: R_F 0,65, Fließmittel 2; R_F 0,46, Fließmittel 5

25,4 mg Substanz (in Eisessig): 0,570 ml n/10 $HClO_4$

18,0 mg Substanz (in Acetonitril): 0,405 ml n/10 $HClO_4$

23,8 mg Substanz (in Nitromethan): 0,532 ml n/10 $HClO_4$

$C_{26}H_{29}N_3O_4$ (447,54)

Ber. Äquivalentgewicht: 447,54

Gef. Äquivalentgewicht: 445,5 (Eisessig)

444,5 (Acetonitril)

447,6 (Nitromethan)

6-(7'-Phthalimido-heptylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIIf)

32,8 g (0,15 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 24,3 g (0,075 Mol) rohem, öligem N-[7-Brom-heptyl]-phthalimid (XXVIIIf) in 75 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Man ließ 12 Stdn. erkalten und saugte dann vom Niederschlag scharf ab. Der Filterrückstand wurde mit 0,5 l Wasser 1/2 Stde. gerührt, abgenutscht, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und auf einer Tonplatte bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 18,5 g eines bräunlichen Produktes, welches von 84-87° schmolz. Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 3 ein gelbes Hauptprodukt mit R_F 0,7 zu sehen. Das erhaltene Produkt wurde in 100 ml Benzol gelöst und zur Entfernung der größten Verunreinigungen über eine Säule mit Aluminiumoxid, 3 cm x 2,2 cm Ø, filtriert. Von da tropfte das Filtrat auf eine zweite Säule mit Aluminiumoxid, 10 cm x 3,6 cm Ø, welche mit insgesamt 2,5 l Benzol gewaschen wurde. Nach dem Einengen des Durchlaufes i. Vak. blieben 13,5 g (39 % d. Th.) orangegelbe, klebrige

Kristallnadeln zurück. Eine Probe, auf einer Tonplatte getrocknet, sinterte bei 90° und schmolz von $102-106^{\circ}$. Die Dünnschicht zeigte über dem Hauptfleck noch einen kleinen, rötlichen Nebenfleck. 10,0 g der klebrigen Nadeln wurden mit 0,7 l Cyclohexan übergossen und am Wasserbad bis zur Lösung erwärmt. Anschließend wurde mit 3 g Kohle einige Minuten gekocht und in einem Heißwassertrichter filtriert. Das trübe Filtrat wurde bis zur völligen Klärung erwärmt und im Wasserbad sehr langsam abgekühlt. Die gelben Kristallnadeln wurden abgesaugt, zweimal mit je 75 ml Cyclohexan gewaschen und bei 80° getrocknet. Man erhielt 7,1 g Substanz vom Schmp. $107-107,5^{\circ}$. Dünnschichtchromatographisch war nur ein gelber Fleck zu sehen: R_F 0,67, Fließmittel 2; R_F 0,50, Fließmittel 5.

33,4 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,726 ml n/10 HClO_4
23,1 mg Substanz (in Nitromethan): 0,496 ml n/10 HClO_4
16,7 mg Substanz (in Eisessig): 0,358 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ (461,58)

Ber. Äquivalentgewicht: 461,58

Gef. Äquivalentgewicht: 460,0 (Acetanhydrid)

465,6 (Nitromethan)

466,1 (Eisessig)

6-(8'-Phthalimido-octylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIg)

21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 16,9 g (0,05 Mol) N-[8-Brom-octyl]-phthalimid (XXVIIg) in 75 ml Spiritus 72 Std. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit je 20 ml Spiritus gewaschen. Das Hauptfiltrat wurde mit den Waschflüssigkeiten vereinigt und mit 0,5 l Äther versetzt. Von der ausgefallenen dunkelbraunen Substanz wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0,1 l 5 prozent. Kaliumkarbonatlösung im Schütteltrichter gewaschen und die Ätherphase i. Vak. eingedampft. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde in 100 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid, 10 cm x 3,6 cm Ø, chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzol. Der Durchlauf wurde in 15 Fraktionen von je 25 ml aufgefangen und dann in 5 Fraktionen von je 100 ml. Sämtliche Fraktionen, welche dünnschichtchromatographisch frei von Ausgangschinaldin X waren, wurden vereinigt und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Aceton gelöst und mit 1 g Aktivkohle gekocht. Aus dem Filtrat erhielt man in der Kälte 9,0 g eines hellgelben, amorphen Produktes vom Schmp. 96-99°. Dünnschichtchromatographisch war nur ein gelber Fleck zu sehen: R_F 0,41, Fließmittel 1. Alle oben erhaltenen Fraktionen, welche noch etwas Ausgangschinaldin enthielten, wurden ebenfalls vereinigt, i. Vak. eingeengt und der Rückstand in der Mutterlauge des Hauptproduktes gelöst. Nach

Behandlung mit Aktivkohle erhielt man noch 3,2 g Produkt vom Schmp. 94.5-97,5°. Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 3 noch eine Spur eines im UV-Licht blaufluoreszierenden Nebenproduktes mit R_F 0,7 zu sehen. Die Gesamtausbeute betrug 12,2 g (51 % d. Th.). Eine Probe des erhaltenen Produktes erneut aus Aceton kristallisiert hatte einen Schmp. von 98-100°. Davon löste man 0,8 g in 100 ml Cyclohexan und kochte einige Min. mit 2 g Aluminiumoxid. Um eine ölige Abscheidung der Substanz zu verhindern wurde das Filtrat sehr langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach 12stündigem Trocknen bei 20° über P_2O_5 wogen die gelben Nadeln 0,45 g und schmolzen von 88-89,5°. Die Substanz war dünnschichtchromatographisch einheitlich. Ein Gemisch mit der aus Aceton kristallisierten Substanz zeigte keine Depression. Die R_F Werte beider Substanzen waren identisch: R_F 0,70, Fließmittel 2; R_F 0,86, Fließmittel 3; R_F 0,52, Fließmittel 5.

20,85 mg Substanz (in Acetonitril): 0,440 ml n/10 $HClO_4$

19,50 mg Substanz (in Eisessig): 0,410 ml n/10 $HClO_4$

23,65 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,498 ml n/10 $HClO_4$

$C_{28}H_{33}N_3O_4$ (475,60)

Ber. Äquivalentgewicht: 475,6

Gef. Äquivalentgewicht: 474,2 (Acetonitril)

476,0 (Eisessig)

475,3 (Acetanhydrid)

6-(9'-Phthalimido-nonylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIH)

21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 17,6 g (0,05 Mol) N-[9-Brom-nonyl]-phthalimid ^{+) (XXVIIH)} in 50 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gab man unter Umschwenken insgesamt 0,3 l Äther in kleinen Portionen zu. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und zweimal mit je 50 ml Äther gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt und mit 100 ml 10 Prozent. Kaliumkarbonatlösung geschüttelt. Die Ätherphase wurde i. Vak. eingedampft. Dünnschichtchromatographisch waren neben dem Hauptfleck mit R_F 0,58, mit dem Fließmittel 2, durch das Sprühreagens 2 noch 5 alkylierte Nebenflecke mit R_F 0,25; R_F 0,36; R_F 0,47; R_F 0,68 und R_F 0,75 zu sehen. Der Rückstand wurde in 100 ml Benzol gelöst und über eine Säule mit Aluminiumoxid, 20 cm x 3,6 cm Ø, chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzol. Man fing den Durchlauf in 6 Fraktionen zu je 10 ml, 7 Fraktionen zu je 25 ml und 10 Fraktionen zu je 100 ml auf. Dünnschichtchromatographisch stellte man fest, daß nur vom Ausgangschinaldin X abgetrennt wurde. Zur weiteren Reinigung wurden alle Fraktionen vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 60 ml Benzol gelöst, mit 110 ml Petroläther ver-

^{+) Man setzte das bei der Darstellung angefallene Rohprodukt ein.}

setzt und bis zum Verschwinden der aufgetretenen Trübung erwärmt. Nach zwei Tagen begann sich im Kühlschrank ein braunes Öl abzuscheiden, welches nach 5 Tagen zu einer gelbbraunen Masse erstarrt war. Diese wurde im Mörser verrieben, zweimal mit je 30 ml Petroläther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 7,7 g gelbes Pulver vom Schmp. 60-67°. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 50 ml Aceton mit einer Spatelspitze Carboraffin C gekocht. Das auf 20 ml eingeeengte Filtrat wurde mit 200 ml Äther versetzt und im Kühlschrank kristallisiert. Man erhielt 6,3 g (25 % d. Th.) gelbes, amorphes Pulver vom Schmp. 108-111°. Dünnschichtchromatographisch waren mit dem Fließmittel 2 unter UV-Licht noch zwei schwach blaufluoreszierende Nebenflecke mit R_F 0,6 und R_F 0,7 zu sehen. Für die Analyse wurde eine Probe über Aluminiumoxid filtriert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig Aceton in der Kälte kristallisiert. Man erhielt ein orangegelbes, kristallines Produkt, welches von 111-112,5° schmolz und dünnschichtchromatographisch einheitlich war: R_F 0,74, Fließmittel 2; R_F 0,53, Fließmittel 5.

23,56 mg Substanz (in Eisessig):	0,482 ml n/10 HClO_4
21,95 mg Substanz (in Acetonitril):	0,445 ml n/10 HClO_4
14,97 mg Substanz (in Acetanhydrid):	0,301 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ (489,62)

Ber. Äquivalentgewicht: 489,6

Gef. Äquivalentgewicht: 488,8 (Eisessig)

Gef. Äquivalentgewicht: 492,8 (Acetonitril)

496,0 (Acetanhydrid)

6-(10'-Phthalimido-decylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIi)

21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin(X) wurden mit 18,3 g (0,05 Mol) N-[10-Brom-decyl]-phthalimid (XXVIIi) in 50 ml Spiritus 72 Std. am Rückfluß gekocht. Die kalte Lösung versetzte man portionsweise mit insgesamt 0,3 l Äther, wobei das überschüssige Ausgangschinaldin als Hydrobromid ausfiel. Man saugte ab und wusch den Rückstand zweimal mit je 50 ml Äther nach. Dünnschichtchromatographisch stellte man fest, daß die Hauptmenge des Alkylierungsproduktes mit dem Hydrobromid von X ausgefallen war. Aus dem Rückstand löste man das Salz von X durch Verrühren mit 0,3 l Wasser heraus und saugte vom ungelösten Alkylierungsprodukt ab. Dieses wurde zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 60° erhielt man 13,8 g gelbbraunes Pulver vom Schmp. 102-109°, welches aus 50 ml Spiritus unter Zusatz von etwas Kohle kristallisiert wurde. Man erhielt 12,2 g (48 % d. Th.) gelbes, amorphes Pulver, welches von 108-110,5° schmolz. Die beim Abfiltrieren des Hydrobromids erhaltene Ätherlösung wurde eingedampft, das braune Öl in 200 ml Benzol aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid, 5 cm x 2,2 cm Ø, filtriert, welche man

noch mit etwa 50 ml Benzol nachwusch. Die Filtrate wurden eingedampft und der Rückstand aus 50 ml Spiritus unter Zusatz von einer Spatelspitze Kohle kristallisiert. Man erhielt 1 g (4 % d. Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 108-110°. Eine Probe des Pulvers erneut aus Spiritus mit Kohle und dreimal aus Cyclohexan mit Aluminiumoxid kristallisiert, ergab hellgelbe Nadeln vom Schmp. 111-112,5°. Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 2 neben dem Hauptfleck mit R_F 0,7 noch spurenweise ein unter der UV-Lampe blaufluoreszierender Nebenfleck mit R_F 0,5 erkennbar.

12,34 mg Produkt (in Eisessig): 0,247 ml n/10 $HClO_4$

14,05 mg Produkt (in Acetanhydrid): 0,278 ml n/10 $HClO_4$

$C_{30}H_{37}N_3O_4$ (503,65)

Ber. Äquivalentgewicht: 503,65

Gef. Äquivalentgewicht: 499,6 (Eisessig)

505,3 (Acetanhydrid)

6-(4'-Phthalimido-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-
chinaldin (XXXI)

21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (X) wurden mit 14,8 g (0,05 Mol) N-[4-Brom-4-methyl-butyl]-phthalimid (XXX) in 50 ml Spiritus 72 Stdn. am Rückfluß

gekocht. Nach dem Erkalten saugte man das Hydrobromid des überschüssigen X ab und versetzte das Filtrat mit 0,2 l Äther. Dabei schied sich noch etwas Hydrobromid ab. Man filtrierte es ab und schüttelte das Filtrat mit 100 ml 10 prozent. Kaliumkarbonatlösung. Die Ätherphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den braunen, öligen Rückstand nahm man in etwa 50 ml Benzol auf und chromatographierte über eine Säule von Aluminiumoxid, 15 cm hoch, 4,5 cm Ø. Eluiert wurde mit Benzol. Den Durchlauf fing man in 15 Portionen von je 25 ml auf und eluierte dann mit Benzol/Chloroform, 10+1, bis der Durchlauf dunkelrot wurde. Sämtliche Fraktionen, welche frei von Aminodimethoxy-chinaldin X waren, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in 100 ml 99 prozent. Spiritus wurde mit 1 g Kohle aufgeköcht und filtriert. Als im Kühlschrank im Filtrat nichts kristallisierte, dampfte man i. Vak. ein und erhielt 12 g (54 % d. Th.) braunes, schmieriges Rohprodukt. Etwa 1 g der Schmiere trocknete man 40 Stdn. über P_2O_5 bei 100° i. Vak. Man erhielt ein gelbbraunes, glasiges Harz, welches um $55-58^\circ$ schmolz. Neben einem Hauptfleck mit R_F 0,8 zeigte das Dünnschichtchromatogramm im Fließmittel 2 noch zwei schwächere Flecke, einen schwach braun gefärbten, bei R_F 0,71 und einen im UV-Licht blaufluoreszierenden bei R_F 0,52. Das erhaltene Produkt wurde unter Zusatz von Kohle in heißem Spiritus gelöst. Das eingedampfte Filtrat gab wieder einen öligen Rückstand, den man in Benzol aufnahm.

Die benzolische Lösung filtrierte man über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid. Das Filtrat dampfte man i. Vak. ein und trocknete den Rückstand erneut. Das erhaltene Produkt schmolz von 55-60°. Die beiden Nebenprodukte waren im Dünnschichtchromatogramm deutlich zu sehen.

27,50 mg Produkt (in Eisessig): 0,560 ml n/10 HClO_4

18,85 mg Produkt (in Acetonitril): 0,386 ml n/10 HClO_4

21,10 mg Produkt (in Acetanhydrid):

1. Umschlagspunkt: 0,418 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 0,819 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (443,52)

Ber. Äquivalentgewicht: 443,52

Gef. Äquivalentgewicht: 491 (Eisessig)

486 (Acetonitril)

505 (Acetanhydrid)

258 (Ber. 221,78)

4.3 Hydrazinspaltung von 6-(ω' -Phthalimido-alkylamino)-
5,8-dimethoxy-chinaldinen und Herstellung kristalliner Salze

6-(2'-Amino-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXa)
und Monohydrochlorid

11,7 g (0,03 Mol) 6-(2'-Phthalimido-äthylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIa) wurden in 0,2 l etwa 99 prozent. Spiritus gelöst und mit 3 g (0,06 Mol) 100 prozent. Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen i. Vak. nahm man den gelben, öligen Rückstand in 0,2 l 2n HCl auf und erhitze 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten wurde vom Niederschlag abgesaugt. Kolben und Niederschlag wusch man mit 50 ml Wasser nach. Das Filtrat wurde zusammen mit dem Waschwasser i. Vak. auf 50 ml eingengt. Zur Isolierung der Base versetzte man die Lösung mit 75 ml 10n Natronlauge und extrahierte im Scheidetrichter 7 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen Chloroform-extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Um die letzten Spuren Chloroform zu vertreiben, saugte man bei angelegtem Vakuum noch 15 Min. Luft durch den Kolben. Man erhielt 7,62 g (96 % d. Th.) gelbbraune, kristalline Massen. Da sich die rohe Base schlecht reinigen ließ, wurde für die Titration die Base aus dem weiter unten beschriebenen Monohydrochlorid isoliert. Dazu löste man etwa 500 mg Salz in 20 ml

Wasser, machte mit 5 ml 10n NaOH alkalisch und extrahierte die Base dreimal mit je 10 ml Chloroform. Die Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockene eingedampft. Man erhielt ein blaßgelbes, kristallines Pulver, welches bei 133° sinterte und von $135-138,5^{\circ}$ schmolz.

14,05 mg Substanz (in Eisessig):	1,077 ml n/10 HClO_4
9,43 mg Substanz (in Acetanhydrid):	0,362 ml n/10 HClO_4
2. Umschlagspunkt:	0,760 ml n/10 HClO_4
11,88 mg Substanz (in Acetonitril):	0,403 ml n/10 HClO_4
2. Umschlagspunkt:	0,906 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (261,34)

Ber. Äquivalentgewicht: 261,34

Gef. Äquivalentgewicht: 260,9 (Eisessig)

260,7 (Acetanhydrid)

124,0 (Ber. 130,67)

295,0 (Acetonitril)

131,1 (Ber. 130,67)

Monohydrochlorid von XXIXa:

6,44 g (24,6 mMol) rohe Base löste man in 50 ml Spiritus und brachte die Lösung mit 48,4 ml n/2 HCl, theoretisch berechnet 49,2 ml, auf einen p_H -Wert von 7-8. Anschließend kochte man mit etwas Kohle auf und dampfte das Filtrat i. Vak.

ein. Das braune Öl nahm man in 50 ml absolutem Spiritus auf und kristallisierte in der Kälte aus. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit 10 ml Spiritus gewaschen und 24 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Man erhielt 5,6 g (76 % d. Th.) gelbes, kristallines Pulver, welches bei 130° sinterte und von $140-182^\circ$ schmolz. Erneute Kristallisation der Substanz aus Spiritus erhöhte den Schmp. auf $191-194^\circ$, ab 195° trat Zersetzung ein. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,17, Fließmittel 6.

105,45 mg Substanz 168/61: 3,51 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{14}H_{19}N_3O_2 \times 1HCl$ (297,81)

Ber.: Cl = 11,91 %

Gef.: Cl = 11,80 %

16,35 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

1,095 ml n/10 $HClO_4$

Ber. Äquivalentgewicht: 297,8

Gef. Äquivalentgewicht: 298,5

6-(3'-Amino-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXb)

und Monohydrochlorid

7,5 g (18,5 mMol) 6-(3'-Phthalimido-propylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIb) wurden in 150 ml etwa 99 prozent. Spiritus mit 1,85 g (37 mMol) 100 prozent. Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen im Vak. nahm man den gelben, öligen Rückstand in 0,2 l 2n HCl auf und erhitzte 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten saugte man vom Niederschlag ab und wusch Kolben und Nutscheninhalt mit 50 ml Wasser. Filtrat und Waschwasser engte man i. Vak. auf etwa 50 ml ein. Zur Isolierung der Base versetzte man mit 75 ml 10n NaOH und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saute man noch 15 Min. lang Luft durch den Kolben, um die restlichen Spuren Chloroform zu entfernen. Man erhielt 4,94 g (97 % d. Th.) rohe Base als gelbbraunes Öl, welche man sofort in das Salz überführte.

Monohydrochlorid von XXIXb:

4,94 g (17,9 mMol) des gelbbraunen Öles wurden in 50 ml Spiritus gelöst und mit 35,9 ml (17,9 mMol) n/2 HCl versetzt. Die rotbraune Lösung kochte man mit etwas Kohle

auf und dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisierte man aus 100 ml 99 prozent. Spiritus aus. Man erhielt 3,25 g (58 % d. Th.) gelbes Kristallpulver, welches sich um 215° braun färbte und von 225-227° unter Zersetzung schmolz.

88,4 mg Substanz 168/58: 2,87 ml n/10 AgNO_3

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (311,82)

Ber.: Cl = 11,37 %

Gef.: Cl = 11,53 %

0,4 g der erhaltenen Substanz kristallisierte man aus 15 ml absolutem Spiritus mit etwas Kohle um. Man erhielt 0,2 g gelbe Kristallnadeln, welche sich um 200° schwarz färbten und von 225-227° schmolzen. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,19, Fließmittel 6.

15,0 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

0,960 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (311,82)

Ber. Äquivalentgewicht: 311,82

Gef. Äquivalentgewicht: 312,60

6-(4'-Amino-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXc)

und Salze

5,78 g (13,8 mMol) 6-(4'-Phthalimido-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIc) und 1,2 g (24 mMol) 100 prozent. Hydrazinhydrat wurden in 150 ml 99 prozent. Spiritus 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. versetzte man den gelben, öligen Rückstand mit 0,2 l 2n HCl und erhitzte 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten nutschte man den Niederschlag ab. Den Kolben und den Niederschlag wusch man dreimal mit je 25 ml Wasser. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. auf etwa 100 ml eingeengt. Durch Zugabe von 75 ml 10n NaOH setzte man die Base in Freiheit und extrahierte sie im Scheidetrichter 6 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saugte man noch 15 Min. Luft durch den Kolben zur Entfernung der restlichen Lösungsmittelsuren. Man erhielt 3,91 g (98 % d. Th.) rohe Base.

Dihydrochlorid von XXIXc:

3,85 g (13,3 mMol) Base wurden in 25 ml Spiritus gelöst und mit HCl-gesättigtem Spiritus gegen Kongorot angesäuert. Innerhalb von 50 Stdn. schieden sich aus der Lösung keine Kristalle ab. Das Lösungsmittel dampfte man i. Vak.

wieder ab, nahm den Rückstand in 10 ml absolutem Spiritus auf und versetzte mit 50 ml Aceton. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. zur Trockene erhielt man einen roten, kristallinen Rückstand. Man trocknete ihn 48 Stdn. bei 20° über P₂O₅ und KOH-Rotuli und erhielt 3,8 g Substanz, welche äußerst hygroskopisch war, bei 94° sinterte und um 105° unter Zersetzung schmolz.

26,8 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

1,365 ml n/10 HClO₄

C₁₆H₂₃N₃O₂ x 2HCl (362,31)

Ber. Äquivalentgewicht: 362,3

Gef. Äquivalentgewicht: 392,7

84,8 mg Substanz: 5,11 ml n/10 AgNO₃ Ber.: Cl = 19,55 %

Gef.: Cl = 21,39 %

Sowohl mit Bromwasserstoffsäure als auch mit Jodwasserstoffsäure konnten nur stark hygroskopische Salze hergestellt werden.

Monohydrochlorid von XXIXc:

3,91 g (13,5 mMol) Base wurden in 50 ml warmen Spiritus gelöst und mit 27 ml (13,5 mMol) n/2 HCl versetzt. Die Lösung kochte man mit etwas Carboraffin C auf und dampfte

das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in 100 ml heißem Spiritus gelöst und nach dem Erkalten mit 150 ml Äther versetzt. Nach einigen Stdn. hatte sich das Monohydrochlorid in gelben Nadeln abgeschieden. Man saugte ab, wusch mit 25 ml Äther nach, trocknete einige Stdn. bei 100° und erhielt 4 g (89 % d. Th.) Monohydrochlorid. Die Substanz färbte sich um 200° braun und schmolz, nach vorherigem Sintern, von 207-209°. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,19, Fließmittel 6.

118 mg Substanz 168/52: 3,67 ml n/10 $AgNO_3$

Ber.: Cl = 10,88 %

Gef.: Cl = 11,02 %

28,2 mg Substanz 168/52 (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

1,75 ml n/10 $HClO_4$

$C_{16}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$ (325,85)

Ber. Äquivalentgewicht: 325,85

Gef. Äquivalentgewicht: 322,4

Salz aus XXIXc und 2,2'-Dihydroxy-1,1'-dinaphthyl-methan-
dicarbonsäure-(3,3'):

1,0 g (2,76 mMol) Dihydrochlorid und 1,3 g (3,0 mMol)
92 prozent. Dinatriumsalz der 2,2'-Dihydroxy-1,1'-dinaphthyl-
methan-dicarbonsäure-(3,3') wurden getrennt in je 50 ml

Wasser gelöst. Die Lösung tropfte man gleichzeitig in 100 ml dest. Wasser, welches heftig gerührt wurde, ein. Der Niederschlag wurde mittels einer Glasfritte G3 abgenußt und mit 100 ml Wasser nachgewaschen. Der Niederschlag schmolz beim Trocknen bei 100°. Die Schmelze erstarrte nach kurzer Zeit wieder, wurde pulverisiert und nochmals 2 Stdn. bei 100° getrocknet. Man erhielt 1,4 g (75 % d. Th.) Salz. Das erhaltene Salz wurde noch 3 Tage bei 90° in einer Trockenpistole über P₂O₅ getrocknet. Der Gewichtsverlust betrug 4,4 mg, 0,32 %. Das dunkelrote Pamoat färbte sich um 175° braun, wurde bei 190° feucht und schmolz ab 194° unter Zersetzung.

33,4 mg Substanz (in Eisessig): 0,707 ml n/10 HClO₄

C₃₉H₃₉N₃O₈ (677,76)

Ber. Äquivalentgewicht: 677,76

Gef. Äquivalentgewicht: 748,9

Vergebliche Reinigungsversuche:

- 1) Mit heißem Aceton.
- 2) Mit Nitrobenzol.

6-(5'-Amino-pentylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXd)

und Monohydrochlorid

8,67 g (0,02 Mol) 6-(5'-Phthalimido-pentylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIId) wurden in 150 ml 99 prozent. Spiritus gelöst und mit 2 g (0,04 Mol) 100 prozent. Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Den Spiritus destillierte man i. Vak. ab, nahm den öligen Rückstand in 200 ml 2n Salzsäure auf und erwärmte die Lösung 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten saugte man vom Niederschlag ab. Der Kolben und der Nutscheninhalt wurde mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde zusammen mit dem Waschwasser i. Vak. auf etwa 50 ml eingeengt. Zur Isolierung der Base versetzte man die verbliebene Lösung mit 75 ml 10n NaOH und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten Extrakte wurden mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen, bei angelegtem Vakuum und siedendem Wasserbad wurde noch 15 Min. lang Luft durch den Kolben gesaugt. Das braune Öl wurde 12 Stdn. über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Man erhielt 6 g (99 % d. Th.) rohe Base, welche man sofort in ihr Salz überführte.

Monohydrochlorid von XXIXd:

6 g (19,8 mMol) der erhaltenen Base wurden in 50 ml Spiritus gelöst und mit 37 ml n/2 HCl, theoretisch berech-

net 39,6 ml, auf einen p_H -Wert von 7-8 gebracht. Die Lösung kochte man mit etwas Carboraffin C auf und dampfte das Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand kristallisierte man im Kühlschrank aus 75 ml absolutem Spiritus. Der gelbe Kristallkuchen wurde abgenutscht, mit 25 ml Spiritus gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 5,7 g (84 % d. Th.) gelbe Nadelchen, die ab 211° unter Zersetzung schmolzen. Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 3 ein gelbes Nebenprodukt bei R_F 0,62 erkennbar. 2 g der Nadelchen wurden erneut aus 50 ml Spiritus kristallisiert. Man erhielt 1 g zurück. Die Substanz war dünnschichtchromatographisch rein, R_F 0,26, Fließmittel 6, und schmolz ab 211° unter Zersetzung.

80,3 mg Substanz 168/77: 2,28 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{17}H_{25}N_3O_2 \times HCl$ (339,88)	Ber.: Cl = 10,43 %
	Gef.: Cl = 10,06 %

0,5 g Substanz kristallisierte man nochmals aus 15 ml absolutem Spiritus mit etwas Kohle und erhielt 0,2 g orange-rote Kristalle, welche von $218-221^\circ$ nach vorausgehender Schwarzfärbung schmolzen und sich ab 222° zersetzten. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich.

16,10 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

0,935 ml n/10 $HgClO_4$

Ber. Äquivalentgewicht: 339,9

Gef. Äquivalentgewicht: 344,5

6-(6'-Amino-hexylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXe)

und Monohydrochlorid

8,96 g (0,02 Mol) 6-(6'-Phthalimido-hexylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIe) wurden in 200 ml 99 prozent. Spiritus mit 2 g (0,04 Mol) 100 prozent. Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Den Spiritus destillierte man i. Vak. ab, nahm den öligen Rückstand in 200 ml 2n Salzsäure auf und erwärmte 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten saugte man vom Niederschlag ab. Der Kolben und der Nutscheninhalt wurde mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Das Waschwasser wurde zusammen mit dem Filtrat i. Vak. auf etwa 50 ml eingeeengt. Zur Isolierung der Base versetzte man mit 75 ml 10n NaOH und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saugte man noch 15 Min. lang Luft durch den Kolben. Der ölige Rückstand wurde 12 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Man erhielt 6,16 g (97 % d. Th.) rohe Base, welche sofort in das Salz übergeführt wurde.

Monohydrochlorid von XXIXe:

6,16 g (19,4 mMol) der erhaltenen rohen Base löste man in 50 ml Spiritus und versetzte mit 38 ml n/2 HCl,

theoretisch berechnet 38,8 ml. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Carboraffin C aufgekocht und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus 50 ml absolutem Spiritus im Kühlschrank auskristallisiert. Man erhielt 4,5 g (65,6 % d. Th.) gelbes Pulver, welches sich um 175° braun färbte und bei 178° unter Zersetzung schmolz. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_F 0,35, Fließmittel 6.

129,8 mg Substanz 168/57: 3,62 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{18}H_{27}N_3O_2 \times 1HCl$ (353,90)

Ber.: Cl = 10,02 %

Gef.: Cl = 9,88 %

0,5 g Substanz wurden in 15 ml absolutem Spiritus gelöst, mit etwas Kohle gekocht und das erkaltete Filtrat mit 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. In der Kälte kristallisierte das Monohydrochlorid. Man erhielt 0,4 g orangefarbene Nadelchen, welche nach vorausgehender Schwarzfärbung von 191-195° schmolzen.

16,35 mg Substanz 168/57 (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

0,918 ml n/10 $HClO_4$

Ber. Äquivalentgewicht: 353,9

Gef. Äquivalentgewicht: 356,2

Bildung von XXIXe aus 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin (XI)

und 1,6-Diamino-hexan:

50 mg (0,17 mMol) 6-Brom-5,8-dimethoxy-chinaldin (XI) und 0,5 g (4,3 mMol) 1,6-Diamino-hexan erhitzte man in Gegenwart von 50 mg (0,8 mMol) feinst gepulvertem Kupfer, der Fa. RIEDEL-DE HAEN, 1 1/4 Stdn. am Rückfluß. Dünnschichtchromatographisch sah man mit dem Fließmittel 6 durch Reagens 2 bei R_F 0,3 einen orangeroten Fleck, ebenso wie mit XXIXe aus XXVIIIe. Bei R_F 0,75 sah man noch Brom-dimethoxy-chinaldin XI als gelbbraunen Fleck, und bei R_F 0,65 war ein hellgelber Fleck zu sehen, welcher von keinem sekundären oder primären aromatischen Amin herrühren konnte und welcher vermutlich das Produkt einer Ullmann-Reaktion darstellt.

Führte man den gleichen Ansatz unter Zugabe von 1 ml Nitrobenzol durch, so konnte man nach 1 1/2 Stdn. kein Ausgangsmaterial XI mehr feststellen, und es hat sich bevorzugt das Produkt mit R_F 0,65 gebildet.

6-(7'-Amino-heptylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXf)

und Monohydrochlorid

4,62 g (0,01 Mol) 6-(7'-Phthalimido-heptylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin wurden in 100 ml etwa 99 prozent. Spiritus gelöst und nach Zugabe von 1 g (0,02 Mol) 100 prozent.

Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Den Spiritus destillierte man i. Vak. ab, nahm den öligen Rückstand in 200 ml 2n HCl auf und erwärmte 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten saugte man vom Niederschlag ab. Kolben und Niederschlag wurden mit 50 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat engte man zusammen mit dem Waschwasser i. Vak. auf etwa 50 ml ein. Zur Isolierung der Base versetzte man mit 75 ml 10n Natronlauge und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saugte man noch 15 Min. lang Luft durch den Kolben. Der braune, ölige Rückstand wurde i. Vak. über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Nach wenigen Stdn. war er zu einer gelben, nadelförmigen Kristallmasse erstarrt. Man erhielt 3,25 g (98 % d. Th.) Produkt. Eine Probe, auf einer Tonplatte verrieben und nochmals über P_2O_5 bei 20° getrocknet, schmolz von $61-65^\circ$. Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 3 ein kleiner, brauner Nebenfleck am Auftragspunkt zu sehen.

19,8 mg Substanz (in Eisessig): 1,173 ml n/10 $HClO_4$

2. Umschlagpunkt: 1,752 ml n/10 $HClO_4$

$C_{19}H_{29}N_3O_2$ (331,47)

Ber. Äquivalentgewicht: 331,47

Gef. Äquivalentgewicht: 337,5

113,0 (Ber. 110,49)

Monohydrochlorid von XXIXf:

3,09 g (9,34 mMol) der oben erhaltenen Base wurden in 50 ml Spiritus gelöst und mit 18,2 ml n/2 HCl, theoretisch berechnet 18,7 ml, versetzt. Die Lösung zeigte einen p_H -Wert von 6-7. Man kochte mit etwas Carboraffin C auf und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Den öligen Rückstand nahm man in 15 ml absolutem Spiritus auf und versetzte in kleinen Portionen mit insgesamt 95 ml kaltem, wasserfreiem Tetrahydrofuran. In der Kälte zeigten sich nach 3 Tagen die ersten gelben Kristallnadeln. Diese wurden im Kolben mit einem Glasstab zerrieben. Nach wenigen Stunden war die Hauptmenge des Salzes auskristallisiert. Man fügte noch 75 ml wasserfreies Tetrahydrofuran zu und stellte den Kolben erneut in den Kühlschrank. Anderntags verrieb man die Kristallkrusten unter der Mutterlauge zu einem feinen Pulver und nutschte es ab. Den Filterkuchen brachte man sofort auf eine Tonplatte, wo er sich nach kurzer Zeit dunkel färbte und schmierig wurde. Man verrieb einige Minuten mit Äther, wobei sich die Schmiere wieder zu einer gelben, kristallinen Masse verfestigte. Man trocknete sie 12 Std. i. Vak. über P_2O_5 bei etwa 90° und erhielt 2,4 g (70 % d. Th.) gelbes Kristallpulver, welches bei 156° sinterte und von $159-162^\circ$ schmolz. Dünnschichtchromatographisch sah man einen gelben Hauptfleck bei R_F 0,42, mit dem Fließmittel 6, und am Auftragspunkt einen kleinen, bräunlichen Nebenfleck.

66,1 mg Substanz 168/99: 1,83 ml n/10 $AgNO_3$



Ber. Äquivalentgewicht: 367,9

Gef. Äquivalentgewicht: 363,4

6-(8'-Amino-octylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXg)

und Monohydrochlorid

7,13 g (15 mMol) 6-(8'-Phthalimido-octylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIg) wurden mit 1,5 g (30 mMol) 100 prozent. Hydrazinhydrat in 100 ml 99 prozent. Spiritus 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Den Spiritus dampfte man i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wurde in 200 ml 2n HCl aufgenommen und 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten nutschte man den Niederschlag ab. Den Kolben und den Nutscheneinhalt wusch man mit 50 ml Wasser. Das Filtrat engte man i. Vak. zusammen mit dem Waschwasser auf etwa 50 ml ein. Zur Isolierung der Base versetzte man die Lösung mit 75 ml 10n Natronlauge und extrahierte im Scheidetrichter 5 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saugte man noch 15 Min. lang Luft durch den Kolben. Den braunen, öligen Rückstand trocknete man i. Vak. über P_2O_5 bei 20° . Nach

Tagen zeigten sich nur wenige, gelbe Kristallnadeln.

Ausbeute: 5,03 g (97 % d. Th.) braunes Öl.

14,5 mg öliges Produkt (in Eisessig): 0,830 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,235 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ (345,49)

Ber. Äquivalentgewicht: 345,5

Gef. Äquivalentgewicht: 349,8

116,8 (Ber. 115,2)

Monohydrochlorid von XXIXg:

5 g (14,5 mMol) des oben erhaltenen Öles wurden in 50 ml Spiritus gelöst und mit 27,8 ml n/2 HCl , theoretisch berechnet 29 ml, auf einen p_H -Wert von etwa 7 gebracht. Man kochte die Lösung mit einer Spatelspitze Carboraffin C auf und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Das braune Öl wurde in 15 ml absolutem Spiritus aufgenommen und in kleinen Portionen mit insgesamt 115 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach etwa 36 Stdn. hatte sich das Hydrochlorid in der Kälte in gelbbraunen Nadeln abgeschieden. Sie wurden abgesaugt, zweimal mit je 25 ml Äther gewaschen und sofort auf eine Glasplatte gebracht, wo sie sich braun färbten und schmierig wurden. Man verrieb die zähe Masse einige Minuten lang mit Äther, wobei sie sich zu einem gelbbraunen, kristallinen Pulver verfestigte, welches man 24 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° trocknete. Man erhielt 4,4 g (79 % d. Th.)

hygroskopisches Monohydrochlorid, welches bei 73° sinterte und ab 80° unter Zersetzung schmolz. Dünnschichtchromatographisch sah man mit dem Fließmittel 3 neben dem Hauptfleck bei R_F 0,48 am Startpunkt wenig braunes Nebenprodukt.

95,4 mg Substanz 168/100: 2,45 ml n/10 AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (381,96) Ber.: Cl = 9,28 %

Gef.: Cl = 9,10 %

15,2 mg Substanz 168/100 (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

0,774 ml n/10 HClO_4

Ber. Äquivalentgewicht: 381,96

Gef. Äquivalentgewicht: 391,50

6-(9'-Amino-nonylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXh)

und Monohydrochlorid

4,17 g (8,5 mMol) 6-(9'-Phthalimido-nonylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIIIh) wurden zusammen mit 0,85 g (17 mMol) 100 prozent. Hydrazinhydrat und 100 ml 99 prozent. Spiritus 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Den Spiritus dampfte man i. Vak. ab, nahm den öligen Rückstand in 200 ml 2n HCl auf und erhitze 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten saugte man vom Niederschlag ab. Kolben und Nutschen-

inhalt wurden mit 50 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat engte man zusammen mit dem Waschwasser i. Vak. auf etwa 50 ml ein. Die Base wurde nach Zugabe von 75 ml 10n Natronlauge 8 mal mit je 25 ml Chloroform im Scheidetrichter extrahiert. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saugte man noch 15 Min. lang Luft durch den Kolben. Das braune Öl erstarrte innerhalb 12 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° zu einer gelben, schmierigen Masse, welche 2,84 g (93 % d. Th.) wog.

26,3 mg Produkt (in Eisessig):	1,419 ml n/10 $HClO_4$
2. Umschlagspunkt:	2,084 ml n/10 $HClO_4$
14,1 mg Produkt (in Acetanhydrid):	0,373 ml n/10 $HClO_4$
2. Umschlagspunkt:	0,800 ml n/10 $HClO_4$

$C_{21}H_{33}N_3O_2$ (359,52)

Ber. Äquivalentgewicht: 359,5

Gef. Äquivalentgewicht: 370,8 (Eisessig)

125,9 (Ber. 119,8)

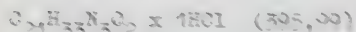
378,6 (Acetanhydrid)

176,3 (Ber. 179,76)

Monohydrochlorid von XXIXh:

2,72 (7,8 mMol) der oben erhaltenen schmierigen Kristallmasse wurden in 50 ml Spiritus gelöst und mit 15 ml n/2 HCl ,

essenz, berechnet 15,5 ml. auf etwa 0,5 g gebracht. Man kochte die Lösung mit etwas Kohle auf und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Das braune Öl wurde in 10 ml absoluten Spiritus aufgenommen und mit 100 ml wasserfreien Tetrahydrofuran versetzt. Da das Hydrochlorid nicht kristallisierte, versetzte man die Lösung in kleinen Anteilen mit insgesamt 50 ml Äther, wobei sie trüb wurde. Nach kurzzeitigen Schlen mit dem Glasstab an der Gefäßwand war das Hydrochlorid auskristallisiert. Zur Nachfällung wurde die Mutterlauge noch mit 100 ml Äther versetzt. Nach 1/2 Stde. nutschte man den Niederschlag ab. Den Durchschießhalt brachte man sofort auf eine Glasplatte und vertief ihn einige Minuten mit Äther. Die dabei angefallenen gelbbraunen Kristallnadelchen wurden 24 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 und KJn -Koruli bei 30° getrocknet. Man erhielt 1,2 g (77 % d. Th.) gelbe Substanz, welche bei 155° sinterte und von $170-179^\circ$ schmelz. Dünnschichtchromatographisch war die Substanz einheitlich: R_f 0,70. Fließmittel C. 95,0 mg Substanz 106-110 (in Ethoxyäthyl- $Ng(II)$ -acetat).



Ber.: Cl = 9,98 %

Gef.: Cl = 9,96 %

20,55 mg Substanz 106-110 (in Ethoxyäthyl- $Ng(II)$ -acetat)

1,039 ml n/10 $HClO_4$

Ber. Äquivalentgewicht: 306,0

Gef. Äquivalentgewicht: 301,5

6-(10'-Amino-decylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXIXI)
und Monohydrochlorid

7 g (13,9 mMol) 6-(10'-Phthalizido-decylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin (XXVIII) wurden in 150 ml 99 prozent. Spiritus mit 1,5 g (30 mMol) 100 prozent. Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Den Spiritus dampfte man i. Vak. ab, versetzte den öligen Rückstand mit 200 ml 2n HCl und erhitzte 1 Stde. am Wasserbad. Nach dem Erkalten saugte man vom Niederschlag ab. Den Kolben und Nachschüttel wusch man mit 50 ml Wasser. Filtrat und Nachschwässer saugte man i. Vak. auf etwa 50 ml ein. Zur Isolierung der Base versetzte man mit 75 ml 10n Natronlauge und extrahierte im Randschütteltrichter 5 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kaliumsalzlösung gewaschenen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden am Rotavapor eingedampft. Bei angelegtem Vakuum saugte man noch 15 Min lang Luft durch den Kolben. Das braunliche Öl trocknete man 24 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° , wobei es zu einer gelben Kristallmasse erstarrte, welche 5,07 g (98 % d. Th.) wog. Eine Probe schmolz von $66-70^{\circ}$.

25,4 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,679 ml n/10 $HClO_4$

2. Umschlagspunkt: 1,367 ml n/10 $HClO_4$

$C_{22}H_{35}N_3O_2$ (373,55)

Ber. Äquivalentgewicht: 373,5

Gef. Äquivalentgewicht: 374,5

185,5 (Ber. 186,8)

Monohydrochlorid von XXIXi:

5,0 g (13,4 mMol) der erhaltenen Kristallmasse wurden in 50 ml Spiritus gelöst und mit 26,2 ml n/2 HCl, theoret. berechnet 26,8 ml, versetzt. Die Lösung zeigte einen p_H -Wert von 7-8. Man kochte die Lösung mit einer Spatelspitze Carboraffin C auf und dampfte das Filtrat i. Vak. ein. Das gelbbraune Öl wurde in 15 ml absolutem Spiritus aufgenommen und mit 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Der Kolbeninhalt erstarrte im Kühlschrank innerhalb 24 Stdn. zu einer filzigen Masse. Man nutschte sie ab und wusch mit 20 ml absolutem Tetrahydrofuran nach. Den Nutscheninhalt brachte man sofort auf eine Glasplatte, wo er sich nach einiger Zeit dunkel färbte und schmierig wurde. Man verrieb ihn einige Minuten mit Äther, wobei er sich wieder zu einer gelben, kristallinen Masse verfestigte. Diese wurde 1 Stde. an der Luft und anschließend 12 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Man erhielt 4,5 g (82 % d. Th.) gelbes, kristallines Pulver vom Schmp. $101,5-104^\circ$.

82,8 mg Substanz 168/107: 2,05 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{22}H_{35}N_3O_2 \times 1HCl$ (410,01)

Ber.: Cl = 8,65 %

Gef.: Cl = 8,78 %

0,5 g Hydrochlorid löste man in 10 ml absolutem Spiritus und kochte die Lösung mit etwas Carboraffin C kurz auf. Das Filtrat versetzte man mit 50 ml absolutem Tetrahydrofuran

und 50 ml Äther. Man erhielt 0,3 g Hydrochlorid vom Schmp. 105,5-107° zurück. Dünnschichtchromatographisch war nur ein gelber Fleck zu sehen: R_F 0,53, Fließmittel 6.

20,87 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

1,019 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (410,01)

Ber. Äquivalentgewicht: 410,0

Gef. Äquivalentgewicht: 409,8

6-(4'-Amino-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin

(XXXII) und Monohydrochlorid

11,1 g (0,025 Mol) Rohprodukt von 6-(4'-Phthalimido-1'-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinaldin wurden in 150 ml 99 prozent. Spiritus gelöst und mit 2,5 g (0,05 Mol) 100 prozent. Hydrazinhydrat 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen i. Vak. nahm man den gelben, öligen Rückstand in 250 ml 2n HCl auf und erhitzte 1 Stde. am Wasserbad. Dann setzte man 1 g Kohle zu und rührte bis die Mischung erkaltet war. Der Niederschlag und die Kohle wurden abfiltriert und mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate engte man i. Vak. auf etwa 50 ml ein. Zur Iso-

lierung der Base versetzte man mit 75 ml 10n Natronlauge und extrahierte im Scheidetrichter 6 mal mit je 25 ml Chloroform. Die vereinigten, mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen Chloroformauszüge trocknete man über wasserfreiem Natriumsulfat. Anschließend rührte man die Chloroformlösung 15 Min. mit 1 g Kohle. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft. Um die letzten Spuren Chloroform zu vertreiben saugte man bei angelegtem Vakuum noch 15 Min. Luft durch den Kolben. Man erhielt 4,9 g (65 % d. Th.) braune, zähe, ölige Substanz. Dünnschichtchromatographisch sah man mit dem Fließmittel 2 außer dem Hauptfleck mit R_F 0,08, noch einen braunen Nebenfleck mit R_F 0,33. Unter der UV-Lampe war eben ein zweiter, blafluoreszierender Fleck mit R_F 0,22 erkennbar.

23,56 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,767 ml n/10 HClO_4

15,55 mg Substanz (in Eisessig): 0,984 ml n/10 HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,475 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (303,41)

Ber. Äquivalentgewicht: 303,4

Gef. Äquivalentgewicht: 306,6 (Acetanhydrid)

315,8 (Eisessig)

105,4 (Ber. 101,1)

Monohydrochlorid von XXXII:

4,67 g (15,5 mmol) der oben erhaltenen Substanz löste man in 50 ml Spiritus und versetzte mit 30,4 ml n/2 HCl, theoretisch berechnet 31,0 ml. Die Lösung, welche einen p_H -Wert von etwa 7 zeigte, kochte man mit 0,5 g Carboraffin C auf und dampfte das Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand trocknete man 12 Stdn. i. Vak. über P_2O_5 bei 20° und erhielt 4,72 g (89 % d. Th.) gelbes, hygroskopisches Kristallpulver. Dünnschichtchromatographisch sah man mit dem Fließmittel 2 unter der UV-Lampe noch Spuren eines blaufluoreszierenden Fleckes mit R_F 0,35.

137,1 mg Substanz 168/128: 4,11 ml n/10 $AgNO_3$

$C_{17}H_{25}N_3O_2 \times 1HCl$ (339,88)

Ber.: Cl = 10,43 %

Gef.: Cl = 10,6 %

15,99 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

0,960 ml n/10 $HClO_4$

$C_{17}H_{25}N_3O_2 \times 1HCl$ (339,88)

Ber. Äquivalentgewicht: 339,9

Gef. Äquivalentgewicht: 333,2

Etwa 100 mg des gelben Kristallpulvers wurden in 2 ml 99 prozent. Spiritus gelöst und die Lösung mit 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Beim mehrtägigen Stehen im

Kühlschrank schied sich ein gelbes Pulver ab. Es wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und 24 Stdn. i. Vak. bei 20° über P_2O_5 getrocknet. Man erhielt 50 mg gelbes Pulver, welches um 127° sinterte und bei $131-135^{\circ}$ schmolz. Dünnschichtchromatographisch war mit dem Fließmittel 2 nurmehr ein Fleck bei R_F 0,18 zu sehen.

21,77 mg Substanz (in Eisessig/Hg(II)-acetat):

1,296 ml n/10 $HClO_4$

Ber. Äquivalentgewicht: 339,9

Gef. Äquivalentgewicht: 336,1

Literaturverzeichnis

- 1) R.J. S c h n i t z e r, F. H a w k i n g, Experimental
Chemotherapy Vol.I. Academic Press, New York 1963.
- 2) P. K o p a n a r i s, Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 15,
586 (1911).
- 3) W. R o e h l, Beihefte zum Arch. Schiffs-Tropenhyg. 30,
Beiheft 3, 11.
- 4) W. K i k u t h, Dtsch. med. Wschr. 61, 573 (1935).
- 5) I.H. V i n c k e, M. L i p s, Ann. Soc. belge. Med.
trop. 28, 97 (1948).
- 6) P. E h r l i c h, P. G u t t m a n n, Berl. klin.
Wschr. 28, 953 (1891).
- 7) A. W i n g l e r, Med. u. Chem. 4, 233 (1934).
- 8) O.J. M a g i d s o n, O.S. M a d a j e w a, M.W.
R u b z o w, Arch. Pharm. 273, 320 (1935).
- 9) F.Y. W i s e l o g l e, A Survey of Antimalarial Drugs
(1941-1945). J.W. E d w a r d s, Ann. Arbor, Michigan
1946.
- 10) G.R. C o a t n e y, W.C. C o o p e r, N.B. E d d y,
J. G r e e n b e r g, Public. Health Monogr. 9; Public
Health Serv. Public. 193; U.S. Governm. Print. Off.,
Washington D.C. 1953.

- 11) F.L. Drake, J.A. Gorman, J. Amer. Chem. Soc.
71, 2425 (1949).
- 12) Rhône-Poulenc S.A., Paris DAS 1.182.240
v. 26. 11. 1964.
- 13) F. Wild, J.M. Young, J. chem. Soc. (London)
1965, 7261.
- 14) F.E. Hahn, R.L. O'Brien, J. Ciak, J.L.
Allison, u. J.G. Olenick, Research in
Malaria, Suppl. to Milit. Med. 131, Suppl. 9, Sept. 1966.
- 15) F. Schönhöfer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.
274, 1 (1942).
- 16) W.Y. Yanko, H.S. Mosher, F.R. Whitmore,
J. Amer. chem. Soc. 67, 668 (1945).
- 17) S.L. Baird, E.B. Hartshorn, J. Amer. chem.
Soc. 68, 1562 (1946).
- 18) F. Schönhöfer, W. Schulemann, Dt. Pat.
1.186.861 v. 7. 10. 1965.
- 19) F. Schönhöfer, W. Schulemann, Belg.
Pat. 614.245 v. 22. 8. 1962, ref. C.A. 58, 3406a (1963).
- 20) M.H. Vermeulen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas
25, 27 (1906).
H.E. Ungnade, K.T. Zilch, J. Org. Chem.
16, 64 (1951).

- 21) J.M. G u l l a n d u. Mitarbeiter, J. chem. Soc.
(London) 1929, 2927.
- 22) L. R u b e n s t e i n, J. chem. Soc. (London) 1926, 2004.
- 23) R.C. E l d e r f i e l d, L.C. C r a i g, W.M. L a u e r,
R.T. A r n o l d, W.J. G e n s l e r, J.D. H e a d,
T.H. B e m b r y, H.R. M i g h t h o n, J. T r i n -
k e r, J. G a l b r e a t h, A.D. H o l l e y, L.
G o l d m a n n, J.T. M a y n a r d u. N. P i c u s,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1516 (1946).
- 24) P.A. B a r r e t t, A.G. C a l d w e l l, L.P. W a l l s,
J. chem. Soc. (London) 1961, 2404.
Brit. Pat. 921.315; ref. C.A. 60, 2967c (1964).
Brit. Pat. 921.317; ref. C.A. 59, 10006h (1963).
- 25) N.L. D r a k e, J.A. G o r m a n, J. Amer. chem. Soc.
71, 2425 (1949).
- 26) E.F. E l s l a g e r, A.M. M o o r e, F.W. S h o r t,
M.J. S u l l i v a n u. F.H. T e n d i c k, J. Amer.
chem. Soc. 79, 4702 (1957).
- 27) A. M ü l l e r u. P. K r a u s s, Mh. Chem. 61,
219 (1932).
- 28) J. R e i t m a n n, in Houben/Weyl, Methoden der org.
Chem. VIII, 658, 4. Aufl. G. Thieme Vlg., Stuttgart (1952)
- 29) R.C. E l d e r f i e l d, H.E. M e r t e l, R.T.
M i t c h, I.M. W e m p e n u. E. W e r b l e, J. Amer.

- chem. Soc. 77, 4816 (1955).
- 30) H.S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. 68, 1565 (1946).
- 31) CH.C. Price, H.F. Herbrandson, J. Amer. chem. Soc. 68, 914 (1946).
- 32) N.L. Drake, R.J. Krag, J. Amer. chem. Soc. 76, 1320 (1954).
- 33) E.A. Steck, W. Boehme, J. Amer. chem. Soc. 74, 4512 (1952).
- 34) R.C. Elderfield, W.J. Gensler, J.D. Head, H.A. Hageman, C.B. Kremer, J.B. Wright, A.D. Holley, B. Williamson, J. Galbreath, L. Wiederhold III, R. Frohardt, S.M. Kupchan, T.A. Williamson u. O. Birnstein, J. Amer. chem. Soc. 68, 1524 (1946).
- 35) R.M. Peck, R.K. Preston, u. H.J. Creeck, J. Amer. chem. Soc. 81, 3984 (1959).
- 36) A.W. Baldwin, J. chem. Soc. (London) 1929, 2959.
- 37) R.C. Elderfield, W.J. Gensler, T.H. Bembry, F. Brody, L. Wiederhold III u. B. Newman, J. Amer. chem. Soc. 68, 1568 (1946).
- 38) M.B. Green, J. Amer. chem. Soc. 73, 986 (1951).

- 39) M. Carmack, O.H. Bullitt jr., G.R. Handrick, L.W. Kissinger u. J. Von, J. Amer. chem. Soc. 68, 1220 (1946).
- 40) I.L. Knunyants, T.Ya. Kefeli, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) 15, 628 (1945); ref. C.A. 40, 6079 (1946).
- 41) Den-itsu Shihō, J. Chem. Soc. Japan, 65, 135 (1944); ref. C.A. 41, 3799 (1947).
- 42) Organikum, 167 (1964), 3. Aufl. VEB Deutscher Vlg.
- 43) N.L. Drake, H.D. Ansporn, J.D. Draper, S.T. Haywood, J. van Hook, S. Melamed, R.M. Pech, J. Sterling jr., E.W. Walton u. A. Whiton, J. Amer. chem. Soc. 68, 1536 (1946).
- 44) K.S. Topchiev u. M.B. Braude, Compt. rend. acad. sci. U.R.S.S. 52, 593 (1946); ref. C.A. 41, 5130f (1947).
- 45) Organikum, 498 (1964), 3. Aufl., VEB Deutscher Vlg.
- 46) BASF, AG Ludwigshafen, Dt. Pat. 948.871 v. 6. 9. 1956; ref. C.A. 51, 12986d (1957).
- 47) J. Attenburo, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, B.A. Herns, A.B. Jansen u. T. Walker, J. chem. Soc. (London) 1952, 1094.
- 48) F.L. Pym, J. chem. Soc. (London) 93, 1802 (1908).

- 49) T.A. Connors, W. Doris, M. Easy u. W.C.J.
Rors, Chem. and Ind. (London) 1962, 1017.
- 50) Organicum, 505 (1964), 3. Aufl., VEB Deutscher Vlg.
- 51) S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2226 (1887).
- 52) R. Gaudry, Canad. J. Chem. 31, 1060 (1953).
- 53) C.P. Smyth, W.S. Wallis, J. Amer. chem. Soc.
54, 2262 (1932).
- 54) S. Gabriel u. T.A. Mass, Ber. dtsh. chem. Ges.
32, 1269 (1899).
- 55) Org. Synth. Vol. 23, 90; Wiley u. Sons Inc., New York.
- 56) Org. Synth. Vol. 23, 67; Wiley u. Sons Inc., New York.
- 57) C I B A Ltd. Engl. Pat. 974.163 v. 4. 11. 1964; ref.
G.A. 62, 3936f (1965).
- 58) W.R. Colemann u. W.G. Bywater, J. Amer.
chem. Soc. 66, 1822 (1944).
- 59) H.B. Donahoe, R.J. Seiwald, S.M.M.Ch.
Neumann u. K.K. Kimura, J. org. Chem. 22,
68 (1957).
- 60) R.B. Barlow, J. chem. Soc. (London) 1951, 2225.
- 61) D.C. Quinn u. R. Robinson, J. chem. Soc.
(London) 1943, 555.

- 62) N.J. Leonard u. J. Figueras jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 919 (1952).
- 63) A.W. Dawkins u. T.O.C. Mulholland, J. chem. Soc. (London) 1959, 2206.
- 64) S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 4051 (1909).
- 65) H. Bredereck, F. Effenberger, D. Zeyfang, Angew. Chem. 77, 219 (1965).

Lebenslauf

Am 30. Januar 1936 wurde ich, Leopold Schrimpl, als Sohn des Tischlers Leopold Schrimpl und seiner Ehefrau Anna, geb. Schmeiser, in Landskron (Sudetenland) geboren. Dort erfolgte im Herbst 1942 mein Eintritt in die Volksschule. Infolge der Kriegsereignisse wurden wir im Oktober 1946 ausgewiesen und kamen nach Schwabach in Bayern. Dort trat ich im Mai 1947 nach fast dreijähriger Unterbrechung wieder in die Volksschule ein. Im Herbst 1948 trat ich in die Oberrealschule in Schwabach über, die ich bis zur Reifeprüfung im Juni 1957 besuchte. Im Juni 1959 legte ich an dieser Anstalt eine Ergänzungsprüfung in Latein ab. Meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich in der Ring-Apotheke in Schwabach und legte im September 1959 die Pharmazeutische Vorprüfung in Nürnberg ab. Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen. Im November 1963 legte ich in Erlangen die Pharmazeutische Staatsprüfung ab. Fünf Monate meiner Kandidatenzeit legte ich in der Ring-Apotheke in Schwabach ab. Seit 20. Mai 1964 arbeitete ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Prof. Dr. O. Dann. Im September 1964 war ich zur Ablegung meiner restlichen Kandidatenzeit, in der Einhorn-Apotheke in Landshut, beurlaubt. Ab 1. April 1966 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Am 24. Juli 1965 heiratete ich Fräulein Maria Stumvoll, Apothekerin, aus Landshut.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
